Brest 1975

Série B
N° d'ordre : 29
N° de série : 23
N° d'enregistrement au C.N.R.S.
A.O. 11.491

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Annick PONDAVEN-RAPHALEN

"SUR LA SYNTHESE D'α-CETOPHOSPHATES ET LEUR REDUCTION ENZYMATIQUE EN β-HYDROXYPHOSPHATES OPTIQUEMENT ACTIFS"

Soutenue le 4 juillet 1975 devant la commission d'examen

MR G. STURTZ	Président
MR H. CHRISTOL	Examinateurs
MR P. COURTOT	
MR A. FOUCAUD	
MR M. SIMALTY	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545814_0029

Série B
N° d'ordre : 29
N° de série : 23
N° d'enregistrement au C.N.R.S.
A.O. 11.491

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

par

Annick PONDAVEN-RAPHALEN

"SUR LA SYNTHESE D'α-CETOPHOSPHATES ET LEUR REDUCTION ENZYMATIQUE EN β-HYDROXYPHOSPHATES OPTIQUEMENT ACTIFS"

Soutenue le 4 juillet 1975 devant la commission d'examen

MR G. STURTZ	Président
MR H. CHRISTOL	Examinateurs
MR P. COURTOT	
MR A. FOUCAUD	
MR M. SIMALTY	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

PRÉSIDENT : M. QUERRÉ JULIEN

DIRECTEURS DE THÈSE EN SCIENCES POUR L'ANNÉE 1974-1975

---

professeurs :	M. BOCLE Jean	(mathématiques)
	M. JOHANNIN Pierre	(physique)
	M. BELLON Louis	(chimie)
	M. QUERRE Julien	(mathématiques)
	Mme MOREAU Mireille	(biologie)
	M. DIDIER Jean	(géologie)
	M. PERESSE Joseph	(physique)
	M. SAUMAGNE Pierre	(chimie)
	Mme COURTOT Jacqueline	(chimie)
	M. COURTOT Pierre	(chimie)
	M. LE FLOCH Jean	(océanographie)
	M. GUERCHAIS Jacques	(chimie
professeurs sans chaire :	Mme JOHANNIN Andrée	(physique)
	Mme LAHAYE Jacqueline	(biologie)
	M. SERPOLAY Roger	(physique)
	M. BABIN Claude	(géologie)
	M. CHEZE Claude	(physique)
	M. GENIN Robert	(physique)
	M. PEYRAUD Claude	(biologie)
	M. STURTZ Georges	(chimie)
	M. BERTHE Guy	(mathématiques)
	Mme GENIN Janine	(physique)
	M. PENOT Michel	(biologie)
	M. WOLFF Claude	(physique)
	M. PICARD Elie	(physique)
maîtres de conférences :	M. QUIVY Denis	(physique)
	M. LUCAS Albert	(biologie)
	M. RENOUX André	(physique)
	M. BROISE Michel	(mathématiques)
	M. PELHATE Joseph	(biologie)
	M. LAURANSAN Jacques	(chimie)
	M. GRAVELLE Michel	(géologie)
	M. BOUVIER Pierre	(physique)
	M. COUDEVILLE Henri	(physique)
	M. SAVARY Gérard	(physique)
	M. GUGLIELMETTI Robert	(chimie)
	M. BOLLEY Pierre	(mathématiques)
	M. CARVALLO Michel	(mathématiques)
	M. CLERET Jean-Jacques	(biologie)
	M. GLEMAREC Michel	(océanographie)
	M. TOURNEMINE Georges	(mathématiques)
	M. BOURGECIS Claude	(biologie)

A Monsieur le Professeur Georges STURTZ
en témoignage de ma profonde gratitude.

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie Hétéro-organique de l'Université de Bretagne Occidentale sous la direction de Monsieur le Professeur G. STURTZ. Ses nombreux conseils et sa grande expérience m'ont guidé au cours de cette recherche. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma très sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur H. CHRISTOL de l'Université de MONTPELLIER et Monsieur le Professeur P. COURTOT de l'Université de Bretagne Occidentale m'ont fait un grand honneur en acceptant d'être rapporteurs de ce mémoire et de participer au jury. Je les prie de croire à mes sincères remerciements.

J'exprime toute ma reconnaissance à Monsieur M. SIMALTY, directeur de recherches au C.N.R.S. à Thiais, qui a parrainé mon entrée au Centre National de la Recherche Scientifique. Qu'il soit assuré de ma profonde gratitude pour la confiance qu'il m'a toujours témoigné et pour sa participation au jury.

Qu'il me soit permis de remercier Monsieur A. FOUCAUD, professeur à l'Université de Haute Bretagne pour avoir accepté de juger ce mémoire.

Je tiens aussi à remercier tous mes camarades du laboratoire qui, à divers titres, m'ont prêté leur concours et manifesté leur sympathie au cours de ces recherches.

Je ne saurais oublier Madame PAPE, secrétaire, pour son concours amical ainsi que le personnel de l'atelier de reprographie à qui je dois la réalisation matérielle de ce mémoire.

S O M M A I R E

Page

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE

CHAPITRE I : Obtention d'α-cétophosphates.

I - Généralités..... 3

II - Hydratation des phosphates propargyliques..... 6

III - Obtention de certains cétophosphates à partir des sels de tétraalcoylammonium, dérivés de l'acide orthophosphorique..... 8

IV - Caractéristiques spectrales des α-cétophosphates..... 13

PARTIE EXPERIMENTALE..... 20

CHAPITRE II : Obtention de cétones α,β-éthyléniques. Elaboration d'un mécanisme possible de la réaction d'élimination.

I - Rappels bibliographiques des différents réactifs d'élimination... 33

II - Résultats expérimentaux de l'action du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur diverses cétones α-halogénées aliphatiques et cyclaniques..... 36

III - Discussion des résultats et élaboration d'un mécanisme possible.. 42

PARTIE EXPERIMENTALE..... 72

DEUXIEME PARTIE

CHAPITRE I : Obtention de β-hydroxyphosphates.

I - Réductions enzymatiques de cétophosphates..... 92

II - Etudes structurales des β-hydroxyphosphates : mise en évidence d'un équilibre alcool primaire - alcool secondaire..... 102

III - Distillation des β-hydroxyphosphates : formation de phosphates cycliques..... 122

PARTIE EXPERIMENTALE 128

CHAPITRE II : Détermination de la configuration absolue des β-hydroxy-phosphates par corrélation de configuration.

I - Obtention de diols-1,2 optiquement actifs à partir des β-hydroxy-phosphates.....137

II - Obtention d'époxydes optiquement actifs à partir des β-hydroxy-phosphates.....149

PARTIE EXPERIMENTALE.....162

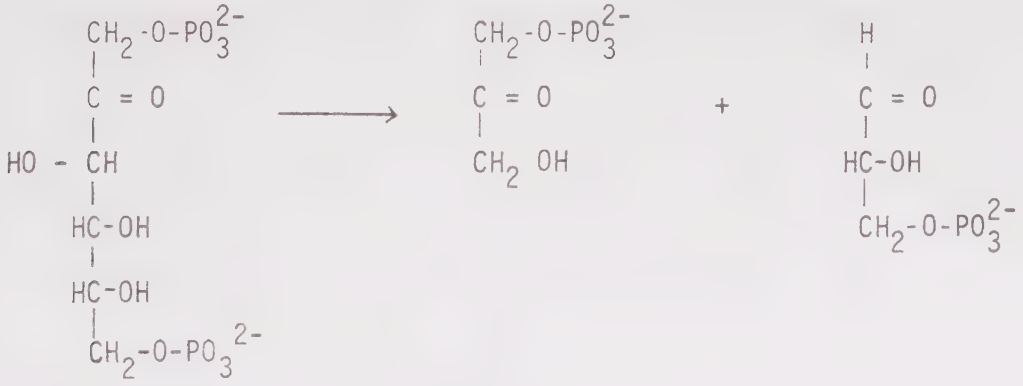
CONCLUSION.....179

BIBLIOGRAPHIE.....181

I N T R O D U C T I O N

Dans le cadre des recherches effectuées au laboratoire sur les composés du phosphore tétracoordiné, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la synthèse de nouvelles structures organiques associées à un groupement phosphate présentant un intérêt biologique.

Nous connaissons, en effet, l'intérêt que présentent certains esters phosphoriques dont l'un des groupements esters possède une fonction carbonylée, dans les réactions du métabolisme intermédiaire. Citons comme exemple, l'α-D-fructose-1,6-diphosphate dont la transformation en dihydroxyacétone phosphate et glycéraldéhyde-3 phosphate intervient dans la première étape de la glycolyse :



L'étude de molécules plus simples dont la structure se rapproche de ces modèles était susceptible de faciliter la compréhension de certains mécanismes biologiques plus complexes.

Nous avons donc envisagé la préparation d'α-cétophosphates, réaction possible par l'action directe de phosphates de dialcoyle et de tétraméthylammonium sur diverses cétones α-halogénées.

L'étude de la réactivité de ces composés, une des motivations de notre travail a, dans un premier temps, été délaissée du fait de la mise en évidence lors de leur synthèse d'une nouvelle réaction d'élimination, avec accès aux cétones α,β-éthyléniques. L'élaboration de son mécanisme a impliqué des études cinétiques. Tous ces travaux constituent la première partie de ce mémoire.

Les composés carbonylés que sont les α-cétophosphates peuvent s'identifier à certains substrats naturels et leur réduction enzymatique, par la levure de boulanger en fermentation, en β-hydroxy phosphates nous maintient dans le domaine biologique. L'équation précédemment écrite témoigne aussi de l'importance d'une autre série d'esters phosphoriques à intérêt biologique : ceux porteurs d'une fonction hydroxylée en β de l'atome de phosphore.

L'étude de la réactivité de ces β-hydroxyphosphates optiquement actifs devait permettre, dans la deuxième partie, de déterminer la configuration absolue de ces nouveaux alcools par corrélation chimique à d'autres composés optiquement actifs déjà étudiés.

Première Partie - CHAPITRE I -

OBTENTION D'α-CETOPHOSPHATES

I. Généralités

L'intérêt que présentent certains phosphates renfermant une fonction carbonylée, dans les réactions du métabolisme intermédiaire, nous a fait envisager la synthèse d'esters phosphoriques dont l'un des groupements esters possède une fonction cétone en α.

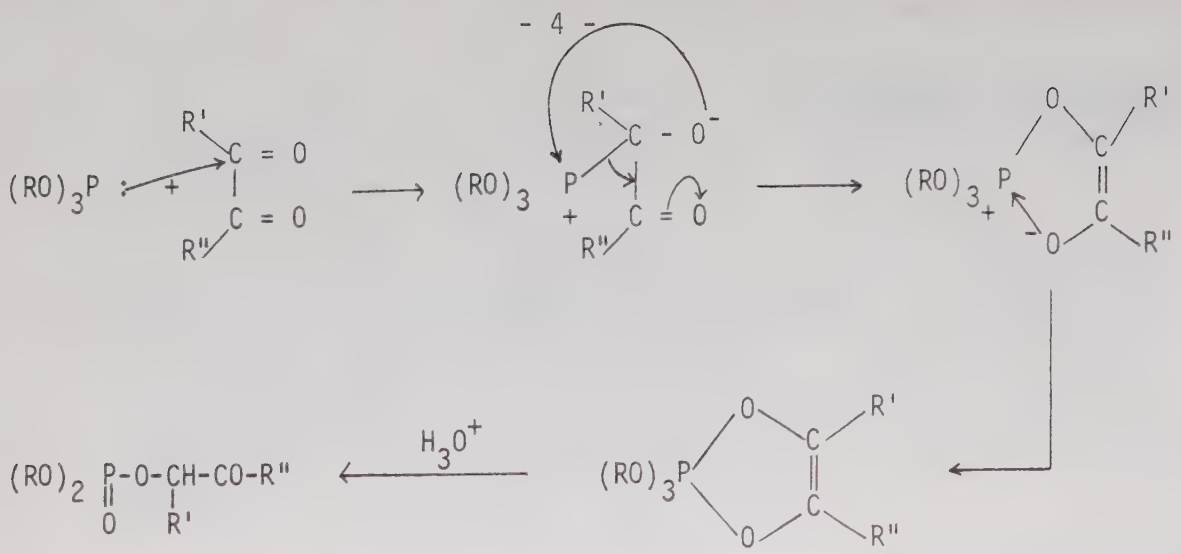
Les premiers cas de formation de cétophosphates ont été signalés au cours de réactions d'ARBUZOV appelées "avec anomalies" (1,2). Ainsi les dérivés dicarbonylés 1-3 mono ou dihalogénés en α réagissent avec les phosphites de trialcoyle pour donner avec un bon rendement un phosphate comportant une fonction cétone et une double liaison. Par exemple, l'acétyl acétone α chlorée conduit à l'(oxo-4 pentène-2)yl-2 phosphate de diéthyle :

$$(C_2H_5O)_3P + CH_3COCHClCOCH_3 \longrightarrow (C_2H_5O)_2\underset{\underset{O}{\|}}{P}-O-\underset{\underset{CH_3}{|}}{C} = CHCOCH_3$$

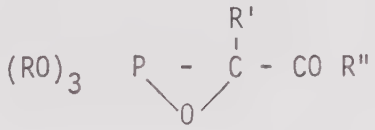
Il y a lieu de noter cependant que la structure obtenue se rapproche plus de celle d'un phosphate d'énol que d'un véritable cétophosphate.

Par la suite, un certain nombre de méthodes de préparation de ces composés sont apparues dans la littérature. La plupart de celles-ci peuvent être classées en deux groupes distincts. D'une part, on utilise le caractère nucléophile des phosphites de trialcoyle, et d'autre part, on tient compte de la nature électrophile de l'atome de phosphore dans un groupement phosphoryle.

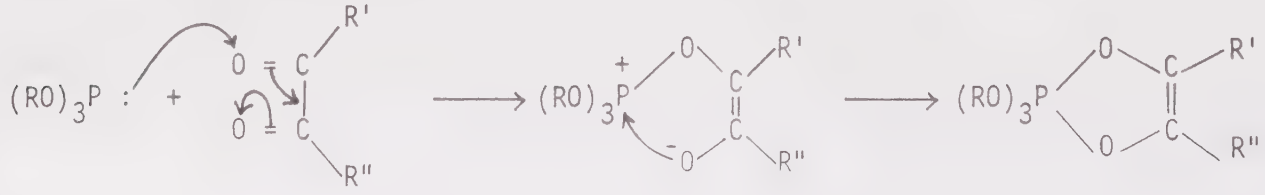
Au premier groupe de réactions, se rattachent les travaux de V.A. KUKHTIN et ses collaborateurs (3). Par hydrolyse ménagée des produits d'addition, résultant de l'action des phosphites de trialcoyle sur des composés α,α'-dicarbonylés, ils isolent des cétophosphates. V.A. KUKHTIN envisage, dans un premier temps, (3a) une attaque nucléophile de l'atome de phosphore sur l'atome de carbone du carbonyle, suivie d'un réarrangement puis d'une cyclisation :



Plus tard, avec ses collaborateurs, il démontre que cet intermédiaire ionique est improbable (3c), la substance étant distillable et cristallisable. Ils proposent alors un intermédiaire covalent, qui, par hydrolyse, conduit comme précédemment au cétophosphate :



Simultanément, F. RAMIREZ et coll. étudiant la même réaction (4) postulent, pour le produit d'addition, une structure cyclique comportant un atome de phosphore pentacovalent. Les méthodes spectroscopiques s'étant développées ultérieurement, des études de Résonance Magnétique Nucléaire, Infra Rouge et de moments dipolaires, leur ont permis de confirmer l'hypothèse précédente (4b, 4d, 5) et de plus de préciser certaines structures électroniques des intermédiaires de cette réaction (6).De l'attaque nucléophile de l'atome de phosphore sur l'oxygène du carbonyle résulte la formation d'un zwitterion, suivie d'une cyclisation comme il est montré dans le schéma suivant :



Si la structure de cet intermédiaire cyclique fut, par la suite, acceptée par V.A. KUKHTIN (3d, 3e, 3f, 3g) ainsi que par d'autres auteurs (7) qui utilisèrent une méthode analogue de préparation de cétophosphates, il n'en était pas de même pour l'attaque nucléophile proprement dite. Deux possibilités étaient

encore envisagées : attaque de l'atome de phosphore, soit sur l'atome d'oxygène soit sur l'atome de carbone du carbonyle. Plus récemment, des études cinétiques de la réaction des phosphites de trialcoyle sur le benzile (8) ont semble-t-il permis d'éliminer la première hypothèse.

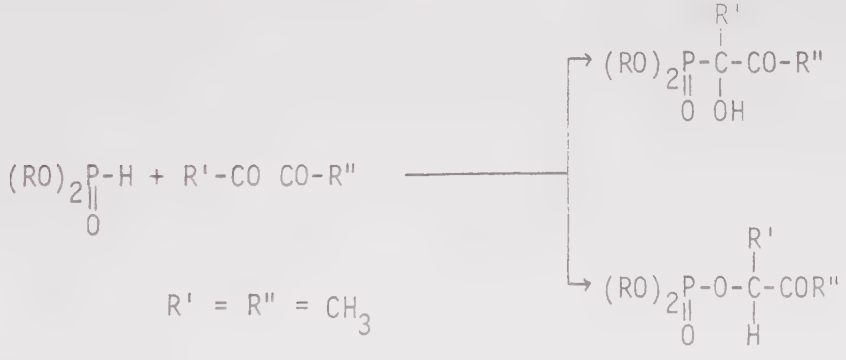
Au deuxième groupe de réactions, se rattachent l'action des hydroxy cétones sur les chloro phosphates de dialcoyle (9, 10), méthode d'obtention directe d'oxo phosphates, le groupement carbonyle se trouvant suivant les cas à distances variables par rapport à l'atome de phosphore.

$$(RO)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}\,Cl + OH\text{-}(CH_2)_n\,COCH_3 \xrightarrow{(C_2H_5)_3N/\text{éther}} (RO)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}\text{-}O(CH_2)_nCOCH_3$$

n variant de 1 à 7

ainsi que l'action d'un phosphochloridate de dialcoyle sur une β-dione énolisable (11, 12), réaction conduisant cette fois à un cétophosphate insaturé.

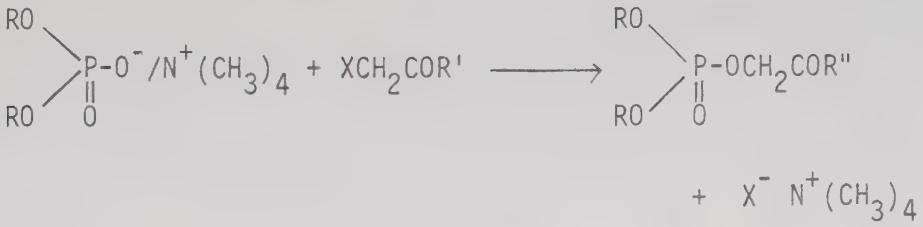
Les isomérisations internes d'α-hydroxy phosphonates procèdent également de l'attaque du phosphoryle, centre électrophile. C'est ainsi que V.A. KUKHTIN (13) et G.H. BIRUM et J.L. DEVER (7a), en faisant réagir l'hydrogène phosphonate de diéthyle sur le diacétyle, obtiennent un mélange d'hydroxy phosphonate et de cétophosphate , qu'ils peuvent isomériser totalement en α-cétophosphate :



Deux autres schémas réactionnels sortent du cadre de cette classification. C'est ainsi qu'ont été utilisés, d'une part, le pouvoir oxydant du tétraacétate de plomb vis-à-vis des α-cétophosphites obtenus à partir de chlorophosphites (14) selon :

$$(RO)_2\,P\text{-}O\text{-}\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}\text{-}CO\,CH_3 \xrightarrow[Pb(OAc)_4]{} (RO)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}\text{-}O\text{-}\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{OH}{|}}{C}}\text{-}CO\,CH_3$$

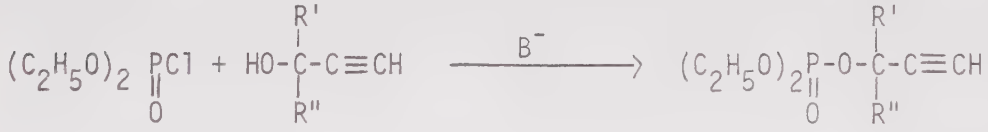
d'autre part par P. CHABRIER et coll. (15), le pouvoir nucléophile des sels de tétraalcoylammonium, dérivés de l'acide orthophosphorique vis-à-vis de cétones α-halogénées :



Cette réaction semble à première vue assez générale, nous l'utiliserons donc pour la préparation d'α-cétophosphates particuliers. Mais auparavant, nous allons décrire un autre mode d'obtention de mise en oeuvre facile. Il nous est offert par la possibilité d'hydratation des phosphates propargyliques que nous possédions au laboratoire.

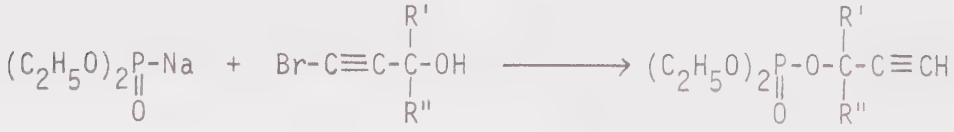
II. Hydratation des Phosphates propargyliques

On sait qu'outre la réaction normale des alcools propargyliques sur les chlorophosphates de dialcoyle (16) :

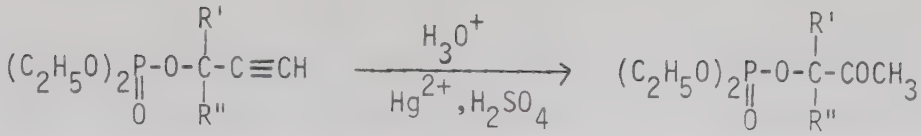


on peut obtenir ces composés par réaction des phosphites sodés sur les bromo alcools acétyléniques (17), grâce à une réaction d'échange halogène-métal.

La réaction est réalisée à -70°C en milieu tétrahydrofuranne et les rendements sont excellents, de l'ordre de 70% environ. La réaction peut être schématisée ainsi :

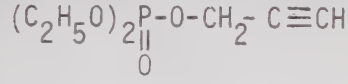
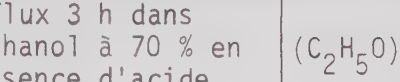
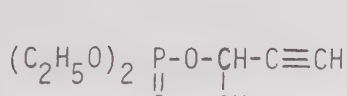
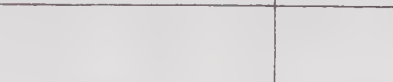
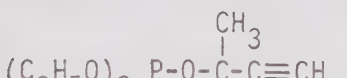


Nous avons alors envisagé d'appliquer la méthode d'hydratation des phosphonates acétyléniques (18) aux phosphates correspondants. Ces derniers sont chauffés à reflux de méthanol aqueux à 70% (en poids) en présence d'acide sulfurique et de sulfate mercurique :



Les α-cétophosphates ainsi obtenus sont classés dans le tableau I

TABLEAU I

Phosphates propargyliques	conditions opératoires	résultats	composés n°	Rdt %
 (R' = R" = H)	reflux 3 h dans méthanol à 70 % en présence d'acide sulfurique et de sulfate mercurique		**1**	70
 (R' = H, R" = CH_3)	"		**2**	70
 (R' = R" = CH_3)	"		**3**	20

Des essais d'hydratation en présence d'acide sulfurique seul ont donné un résultat négatif. Pour les composés 1 et 2 les rendements sont intéressants et de plus pourraient encore être améliorés si les sels mercuriques n'étaient pas entraînés en fin de distillation. On s'aperçoit aussi que la substitution au niveau du carbone en α du groupe phosphate par des groupements alcoyliques R' et R" conduit à un abaissement très notable du rendement en cétophosphate.

Cette méthode, d'application facile, a l'inconvénient de n'aboutir qu'à la formation de méthyl cétophosphates de formule type $(RO)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}\text{-}OCR'R"COCH_3$. Des essais d'hydratation d'autres phosphates acétyléniques*, qui devaient nous donner la possibilité d'isoler des composés avec des groupements autres que le méthyle, ont échoués.

* Travail réalisé dans ce laboratoire par Monsieur J.P. PAUGAM

C'est pourquoi en vue d'obtenir un nombre plus varié d'α-cétophosphates substitués, nous avons préféré utiliser la méthode de P. CHABRIER précédemment citée (15).

III. Obtention de certains cétophosphates à partir des sels de tétraalcoylammonium, dérivés de l'acide orthophosphorique

Rappelons le schéma de la réaction :

Lors de la mise en oeuvre de cette méthode (15), P. CHABRIER ne s'est intéressé qu'à l'action de différents sels de tétraalcoylammonium, dérivés de l'acide orthophosphorique (R = CH_3, C_2H_5, C_6H_5, etc) sur des cétones ω-bromées (R'=R"=H, R"'=CH_3, C_6H_5) et il isole uniquement le produit de substitution correspondant. Nous avons pensé pouvoir étendre cette réaction à un plus grand nombre de cétones α-halogénées bromées ou chlorées, notamment aux cétones portant un halogène "secondaire ou tertiaire". Dans la plupart de ces cas , nous n'obtenons pas le cétophosphate attendu ou alors seulement une très faible quantité : il se produit une réaction d'élimination concurrente de la réaction de substitution.

Le but de notre travail étant dans un premier temps de préparer un certain nombre d'α-cétophosphates, une partie d'entre eux, résultant de l'action du phosphate de dialcoyle et de tétraméthylammonium sur des cétones aliphatiques avec un halogène primaire en α, ont été obtenus avec un très bon rendement. (voir tableau II).Les conditions opératoires ainsi que les caractéristiques et les rendements des cétophosphates sont rassemblés sur ce tableau. Les réactions sont effectuées dans un solvant à forte constante diélectrique. Afin d'éviter toute réaction de polymérisation, il est préférable de ne pas opérer à des températures trop élevées, et de ce fait l'acétonitrile semble le solvant le plus adéquat (19). D'autres solvants favorisent aussi cette réaction de substitution nucléophile, comme le diméthyl formamide (D.M.F.), le diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.) et l'hexaméthyl phosphorotriamide (H.M.P.T.) mais

TABLEAU II

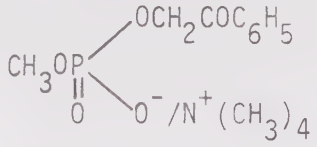
Phosphates de dialcoyle et de tétraméthylammonium	cétones α-halogénées	Conditions opératoires	Composés n°	Cétophosphates	Rdt %	Eb°/mm Hg	n_D^t	formule brute	Analyses Calc.% / Tr.%	C	H	P
$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$BrCH_2COCH_3$	1/2h Reflux acétonitrile	**4**	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OCH_2COCH_3$	57	102/0,05	$1,4240^{22}$	$C_5H_{11}O_5P$	Calc.%	32,97	6,08	17,00
									Tr.%	32,45	6,02	16,88
	$ClCH_2COCH_3$	4h Reflux acétonitrile	"	"	42	"	"	"				
$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$ClCH_2COC_2H_5$	4h Reflux acétonitrile	**5**	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OCH_2COC_2H_5$	41	108/0,05	$1,4245^{22}$	$C_6H_{13}O_5P$	Calc.%	36,74	6,68	15,79
									Tr.%	36,95	6,59	15,52
$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$BrCH_2COCH(CH_3)_2$	1/2h Reflux acétonitrile	**6**	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OCH_2COCH(CH_3)_2$	83	98/0,01	$1,4270^{22}$	$C_7H_{15}O_5P$	Calc.%	40,04	7,19	14,73
									Tr.%	40,34	7,05	14,42
$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$BrCH_2CO-C(CH_3)_3$	1/2h Reflux acétonitrile	**7**	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O-CH_2CO-C(CH_3)_3$	86	93/0,01	$1,4322^{22}$	$C_8H_{17}O_5P$	Calc.%	42,85	7,64	13,81
									Tr.%	42,43	7,78	13,99
$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$BrCH_2COC_6H_5$	1/2h Reflux acétonitrile	**8**	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OCH_2COC_6H_5$	73	152/0,01	$1,5117^{22}$	$C_{10}H_{13}O_5P$	Calc.%	49,18	5,36	12,68
									Tr.%	49,71	5,17	12,36
	$ClCH_2COC_6H_5$	4h Reflux acétonitrile		" déjà cité dans (15)	de 25 à 45 %	"	"	"				
$(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$ClCH_2COC_6H_5$	4h Reflux acétonitrile	**9**	$(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OCH_2COC_6H_5$	43	160/0,01	$1,5092^{22}$	$C_{12}H_{17}O_5P$	Calc.%	52,96	6,29	13,81
									Tr.%	52,24	6,40	13,60
$(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$BrCH_2COCH_3$	Reflux acétonitrile	**1**	$(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OCH_2COCH_3$	52	109/0,05	$1,4222^{22}$	$C_7H_{15}O_5P$	Calc.%	40,04	7,19	14,73
									Tr.%	40,20	7,08	14,52
$\{(CH_3)_2CHO\}_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$BrCH_2COCH_3$	1/2h Reflux acétonitrile	**10**	$\{(CH_3)_2CHO\}_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}-OCH_2COCH_3$	62	96/0,01	$1,4217^{22}$	$C_9H_{19}O_5P$	Calc.%	45,37	8,03	13,00
									Tr.%	45,04	7,90	13,12

ils présentent l'inconvénient d'avoir un point d'ébullition voisin de ceux des cétophosphates d'où l'impossibilité de séparation.

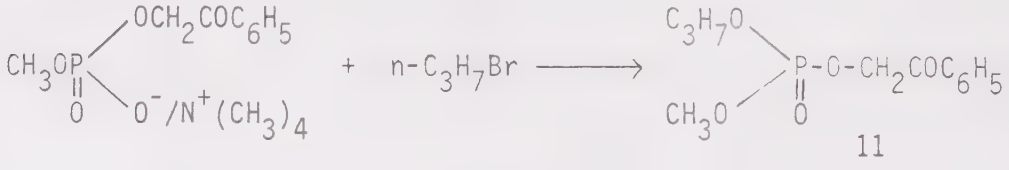
La lecture de ce tableau appelle quelques commentaires. Nous observons que les rendements en cétophosphates diminuent lors de la substitution de l'atome de brome par un atome de chlore sur la cétone halogénée.

Une très nette différence de rendements s'observe lors de la condensation du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium avec le chlorure et le bromure de phénacyle. Les pourcentages de 8 variant de 25 à 45 % lors de différents essais, nous avions, dans un premier temps, attribué cette variation uniquement à la différence de vitesse de substitution des deux composés halogénés, mais par la suite, après une étude plus approfondie de la réaction, nous sommes parvenus à expliquer ce phénomène.

Après avoir porté à reflux d'acétonitrile pendant 4 heures, un mélange équimoléculaire du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium (P.D.T.A.) et de chlorure de phénacyle, on filtre à chaud le chlorure de tétraméthylammonium qui a précipité. Dans le filtrat refroidi, cristallise un autre solide, dont la structure déterminée par études RMN et IR correspond à la formule :

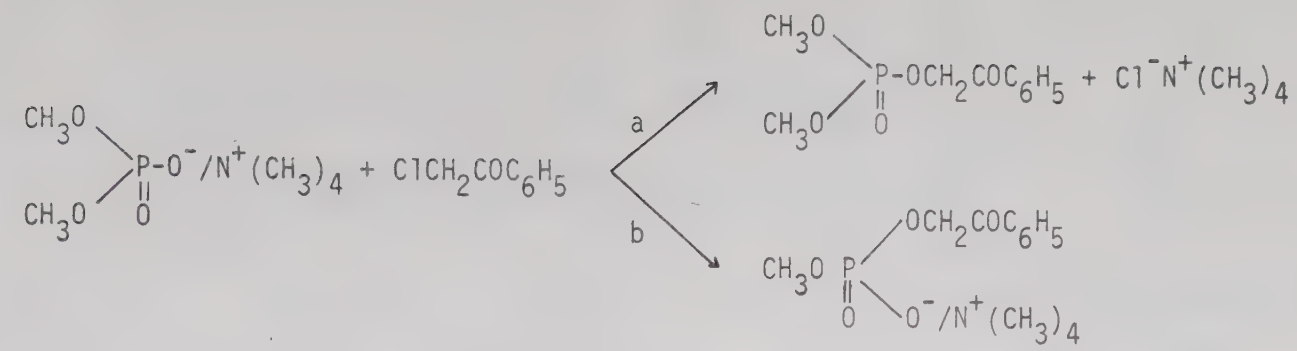


L'existence de ce produit a d'ailleurs été vérifiée. Par addition de bromure de propyle à ce composé en solution dans l'acétonitrile, on obtient en RMN un spectre correspondant à la formule 11 :

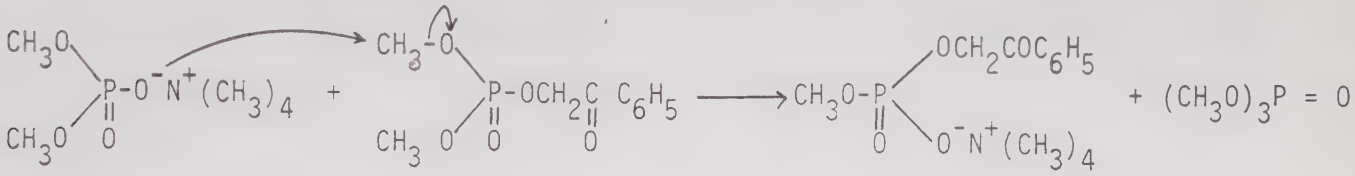


11

Il s'avère donc que l'action du P.D.T.A. sur un dérivé chloré donne non seulement l'α-cétophosphate recherché mais aussi son sel avec 50 % de rendement :



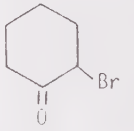
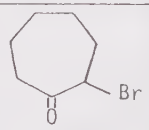
Il semble que la réaction b soit due à l'action du P.D.T.A. sur le cétophosphate déjà formé dans le milieu réactionnel. En effet, la réaction suivante faite à reflux d'acétonitrile pendant quatre heures, donne avec 40 % de rendement environ, le sel de l'α-cétophosphate et du triméthyl phosphate :



La fonction carbonyle du cétophosphate du fait de sa nature électro-attractrice doit fortement polariser la liaison CH_3*-O* et faciliter la formation du nouveau sel. Nous n'avons pas, dans ce cas, réussi à isoler le dicétophosphate, mais lors de réactions secondaires identiques, obtenues au laboratoire, avec des halogénures d'alcoyle (20) ou d'acyle (21) opposés à ce même P.D.T.A., l'on met en évidence la formation de phosphate de méthyle et de dialcoyle ou de diacyle.

D'autres nouveaux α-cétophosphates ont été isolés simultanément à la formation de cétones α,β-éthyléniques provenant de la déshydrohalogénation des cétones α-halogénées par les sels de tétraalcoylammonium. Ce sujet sera plus longuement étudié dans le deuxième chapitre de ce travail. L'action du P.D.T.A. sur quelques cétones α-halogénées dont le carbone porteur de l'halogène est substitué, est résumée dans le tableau III. La discussion à propos des rendements en α-cétophosphates est aussi reportée au deuxième chapitre.

TABLEAU III

Phosphates de dialcoyle et de tétraméthylammonium	cétones α-halogénées	Conditions opératoires	Composés n°	Cétophosphates	Rdt %	Eb°/mm Hg	n_D^t	formule brute	Calc.% / Tr.%	Analyses C	H	P
$(C_2H_5O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$Cl-\underset{CH_3O}{\overset{\overset{O}{\|}}{CH}}-C-CH_3$	1h1/2 reflux acétonitrile	**2**	$(C_2H_5O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O-\underset{CH_3O}{\overset{\overset{O}{\|}}{CH}}-C-CH_3$	80	89-90/0,05	$1,4192^{23}$	$C_8H_{17}O_5P$		42,85 42,72	7,64 7,52	13,81 13,57
$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O^-/N^+(CH_3)_4$	"	"	**12**	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O-\underset{CH_3O}{\overset{\overset{O}{\|}}{CH}}-C-CH_3$	76	85/ 0,03	$1,4197^{21}$	$C_6H_{13}O_5P$		36,74 37,05	6,68 6,42	15,79 15,39
$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O^-/N^+(CH_3)_4$	$Br-\underset{CH_3O}{\overset{\overset{O}{\|}}{\overset{CH_3}{\overset{\|}{C}}}}-C-CH_3$	4h reflux acétonitrile autoclave 5 h à 120° éther	**13**	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O-\underset{CH_3O}{\overset{\overset{O}{\|}}{\overset{CH_3}{\overset{\|}{C}}}}-C-CH_3$	15 9,5	84/0,03	$1,4205^{21}$	$C_7H_{15}O_5P$		40,04 39,51	7,19 7,08	14,76 14,20
$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O^-/N^+(CH_3)_4$		2h reflux acétonitrile autoclave 1h à 140° acétonitrile autoclave 4h à 115° acétonitrile	**14**	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O-$	38 15 7	135/0,05	$1,4569^{20}$	$C_6H_{15}O_5P$		43,24 41,45	6,80 6,79	13,94 13,57
$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O^-/N^+(CH_3)_4$		4h reflux acétonitrile	**15**	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-O-$	25	135/0,01	$1,4613^{20}$	$C_9H_{17}O_5P$		45,78 44,48	7,25 7,21	13,11 12,95

IV. Caractéristiques spectrales des α-cétophosphates

A) Etude spectrographique Infra Rouge

Tous les α-cétophosphates préparés étant des composés liquides, les spectres infrarouges des composés étudiés enregistrés sont ceux des produits purs. Il convient tout d'abord de signaler qu'il ne s'agit pas ici d'une étude approfondie de Spectrographie Infra Rouge, mais d'une simple identification des principales vibrations caractéristiques des oxo phosphates.

L'examen des spectres IR obtenus confirme la structure qu'on leur a attribuée. Le spectre contient une forte bande d'absorption aux environs de 1725 cm^{-1}, caractéristique de la fonction carbonyle, les autres fortes bandes d'absorption se présentent vers 1280 cm^{-1} attribuée à P = O et vers 1040 cm^{-1} correspondant à la vibration P-O-C. Mais l'intérêt présenté par cette étude réside dans la certitude que les α-cétophosphates n'existent pas sous la forme isomère de phosphate d'énol :

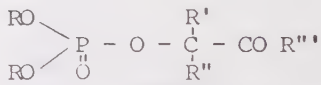
Cet équilibre supposé ne se présente pas, car on n'observe aucune bande d'absorption due à l'hydroxyle ni à la double liaison C = C.

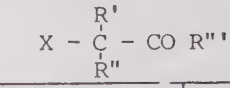
B) Etude par Résonance Magnétique Nucléaire

L'étude par R.M.N. des α-cétophosphates préparés, soit par hydratation des phosphates propargyliques, soit à partir des sels de tétraalcoylammonium, nous a permis de confirmer la structure proposée pour ces composés. Par la suite, cette étude pourrait nous faciliter l'interprétation de leur réactivité vis-à-vis de divers agents nucléophiles. C'est dans cette optique qu'il semble particulièrement intéressant de rapprocher les valeurs observées pour les cétones α-halogénées de celles des α-cétophosphates. Cette comparaison est reportée dans le tableau IV.

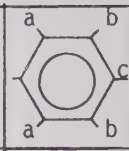
TABLEAU IV

ETUDE COMPARATIVE RMN des α-CETOPHOSPHATES ET DES α-HALOGENO CETONES

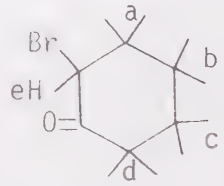
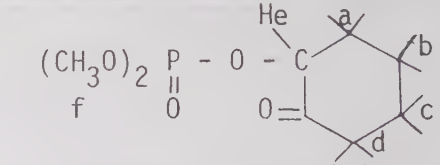
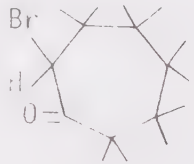
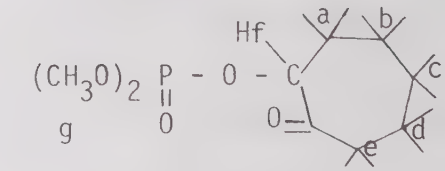




composés n°	R ou X	δ_R ppm	J Hz	R'	$\delta_{R'}$ ppm	J Hz	R"	$\delta_{R"}$ ppm	J Hz	R"'	$\delta_{R"'}$ ppm	J Hz
	Cl			H	4,12 (s)		H	4,12 (s)		CH_3	2,22 (s)	
4	CH_3	3,83 (d)	J_{H_3P}=11,2	H	4,64 (d)	J_{HP}=10,12	H	4,64 (d)		CH_3	2,21 (s)	
1	CH_3CH_2	δ_{H_3}=1,38 (t) δ_{H_2}=4,08 (qt)	$J_{H_3H_2}$=7,1 J_{H_2P}=7,5	H	4,69 (d)	J_{HP}=7,5	H	4,69 (d)		CH_3	2,25 (s)	
10	$(CH_3)_2CH$	δ_{H_3}=1,38 (d) δ_H=4,68 (hpt)	J_{H_3H}=6,3 J_{HP}= 7,8	H	4,56 (d)	J_{HP}=9,3	H			CH_3	2,25 (s)	
	Cl(22)			H	3,49 (qd)		CH_3	1,55 (d)	J_{HH_3}=6,6	CH_3	2,26 (s)	
12	CH_3	3,80 (2 d)	J_{H_3P}=11,2	H	4,64 (m)	J_{HP}=9,1	CH_3	1,35 (d)	J_{HH_3}=6,3	CH_3	2,22 (s)	
2	CH_3CH_2	δ_{H_3}=1,30 (2t) δ_{H_2}=4,08 (m)	$J_{H_3H_2}$=7,3 J_{H_2P} =7,5	H	4,67 (m)	J_{HP}=9,3	CH_3	1,39 (d)	J_{HH_3}=7,2	CH_3	2,18 (s)	
	Br			CH_3	1,82 (s)		CH_3	1,82 (s)		CH_3	2,37 (s)	
13	CH_3	3,70 (d)	J_{H_3P}=10,3	CH_3	1,50 (s)		CH_3	1,50 (s)		CH_3	2,23 (s)	
3	CH_3CH_2	δ_{H_3}=1,25 (t) δ_{H_2}=3,98 (m)	$J_{H_3H_2}$= 7,5 J_{H_2P} = 7,5	CH_3	1,54 (s)		CH_3	1,54 (s)		CH_3	2,28 (s)	

	Cl			H	4,66 (s)		H	4,66 (s)			$\delta_{b,c}$=7,40 (m) δ_a=7,82 (m)	
	Br			H	4,44 (s)		H	4,44 (s)		"	$\delta_{b,c}$=7,50 (m) δ_a=7,85 (m)	
8	CH_3	3,80 (d)	J_{H_3P}= 7	H	5,32 (d)	J_{HP}=10,5	H	5,32 (d)		"	$\delta_{b,c}$=7,50 (m) δ_a=7,85 (m)	
9	CH_3CH_2	δ_{H_3}=1,21 (t) δ_{H_2}=3,96 (m)	$J_{H_2H_3}$=7	H	4,98 (d)	J_{HP}=8,5	H	4,98 (d)		"	$\delta_{b,c}$=7,39 (m) δ_a=7,83 (m)	
	Cl(22)			H	4,37 (s)		H	4,37 (s)		CH_2CH_3	δ_{H_2}=2,69 δ_{H_3}=0,90	$J_{H_2H_3}$=7,6 $J_{H_3H_2}$=7,2
5	CH_3	3,82 (d)	J_{HP}=11,1	H	4,63 (d)	J_{HP}=9,75	H	4,63 (d)		CH_2CH_3	δ_{H_2}=2,54 (qd) δ_{H_3}=1,10 (t)	$J_{H_2H_3}$=7,12 $J_{H_3H_2}$=7,27
	Br			H	4,05 (s)		H	4,05 (s)		$CH(CH_3)_2$	δ_H=2,99 (hpt) δ_{H_3}=1,16 (d)	J_{HH_3}=6,82 J_{H_3H}=6,75
6	CH_3	3,81 (d)	J_{HP}=11,4	H	4,70 (d)	J_{HP}=11,4	H	4,70 (d)		$CH(CH_3)_2$	δ_H=2,77 (hpt) δ_{H_3}=1,16 (d)	J_{HH_3}=6,82 J_{H_3H}=6,9
	Br			H	4,21 (s)		H	4,21 (s)		$C(CH_3)_3$	1,23 (s)	
7	CH_3	3,76 (d)	J_{HP}=11,2	H	4,86 (d)	J_{HP}=11,2	H	4,86 (d)		$C(CH_3)_3$	1,18 (s)	

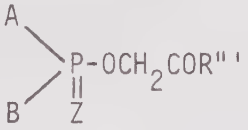
... Suite du tableau IV

cétones halogénées	composés n°	α-cétophosphates
 $\delta_{H_{a,b,c}}$ = massif centré à 1,89 ppm δ_{Hd} = multiplet centré à 2,45 ppm δ_{He} (Br) = 4,34 (m) Réf. litt.(23) δ_{He} (Cl) = 4,46 ppm (m)	**14**	 $\delta_{Ha,b,c}$ = massif entre 1,80 et 2,10 ppm δ_{Hd} = multiplet centré à 1,42 ppm δ_{Hc} = 4,83 ppm (m) δ_{Hf} = 3,70 ppm (d) J_{HP} = 11,2 Hz 3,80 ppm (d)
 δ_H = 4,35 ppm (m) Réf. litt. (24)	**15**	 $\delta_{Ha,b,c,d}$ = massif centré à 1,78 ppm δ_{He} = 2,52 ppm (m) δ_{Hf} = 5,0 ppm (m) δ_{Hg} = 3,78 ppm (d) J_{HP} = 10,8 Hz = 3,88 ppm (d)

Les spectres des α-cétophosphates en solutions soit dans le tétrachlorure de carbone soit dans le deutérochloroforme, sont enregistrés sur appareil JEOL C 60 HL à la fréquence de 60 MHz pour la Résonance du proton ; nous n'avons pas dans ce cas étudié la Résonance de ^{31}P .

La série d'α-cétophosphates étudiés par R.M.N. (voir tableau IV) paraît suffisamment importante pour en tirer des conclusions affirmatives sur l'effet électronique des groupements phosphates $(RO)_2P(O)O$ par rapport à celui des halogènes X. Les différentes valeurs observées semblent montrer que les groupements diméthyl et diéthyl phosphates déblindent les protons liés au même carbone plus que les atomes de brome ou de chlore, ce qui confirmerait un caractère plus électronégatif pour les substituants phosphates. Quoique les exemples ne soient pas tellement nombreux, nous avons essayé de trouver une relation entre la grandeur du déplacement δ_{CH_2OP} et les valeurs d'électronégativité de Pauling des substituants du groupement phosphoryle données par J. V. BELL et coll. (25).

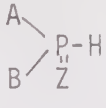
Si l'on représente le composé phosphoré par la formule suivante :



Les deux valeurs citées précédemment semblent dépendantes pour la première série d'α-cétophosphates (R"' = CH_3) (voir Tableau V) : le déplacement chimique des protons méthylène ne varie pratiquement pas avec le groupement diméthyl ou diéthyl phosphate, ceux-ci ayant la même somme d'électronégativité. Par contre, dans le cas ou R"' = C_6H_5, il n'existe apparemment aucune relation entre les valeurs de δ_{CH_2} et Σélec. de A,B, Z. Selon G. MAVEL (26), qui a étudié le spectre RMN des protons H_3, liés au carbone en α de la fonction ester ($CH_3OP\lessgtr$), la relation entre δ_{CH_2} et Σélec. n'est valable, que si on se limite à étudier des séries homologues bien définies.

TABLEAU V

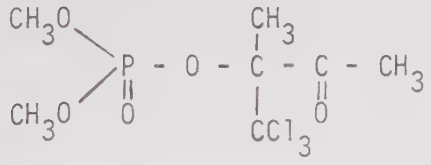
A	B	Z	Σélec. A. B. Z.	Composés n°	R"'	δCH_2OP	J_{HP}
CH_3O	CH_3O	O	9,5	**4**	CH_3	4,64	10,12
C_2H_5O	C_2H_5O	O	9,5	**1**	CH_3	4,69	10,05
$(CH_3)_2CHO$	$(CH_3)_2CHO$	O	9,5	**10**	CH_3	4,56	9,3
CH_3O	CH_3O	O	9,5	**8**	C_6H_5	5,32	10,7
C_2H_5O	C_2H_5O	O	9,5	**9**	C_6H_5	4,92	8,5
C_3H_7O	CH_3O	O	9	**11**	C_6H_5	5,32	11,2

La variation de J_{HP} avec la somme des électronégativités des 3 substituants, recherchée par analogie avec le fait que la constante de couplage J_{P-H} des composés  augmente quand Σélec. A,B,Z, augmente (27), conduit au même résultat que l'observation de δ_{CH_2OP}.

Des études de corrélations entre les caractéristiques spectrales de composés organiques du phosphore et les valeurs d'électronégativité des substituants, réalisées par N. THANH THUONG (19), aboutissent à la même conclusion que la nôtre. Cet auteur signale aussi la corrélation remarquable entre le déplacement chimique de ^{31}P et les constantes de PAULING.

Nous n'avons malheureusement pas étudié les $\delta^{31}P$ des α-cétophosphates. Si d'un côté le nombre de ces composés est assez important pour en déduire l'accroissement du caractère électronégatif dans le sens halogène-groupement phosphoryle, d'un autre côté les séries, de ces composés, à structures différentes ne sont en elles-mêmes, ni entre elles assez variées pour établir des relations avec leurs données spectrales.

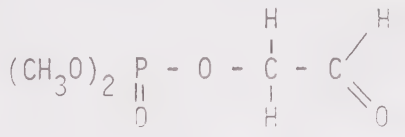
Une autre remarque est à signaler lors de l'observation du tableau IV à propos des groupements dialcoyles des α-cétophosphates. Dans notre laboratoire, un travail parallèle au nôtre était réalisé sur la préparation des α-aldophosphates (28). Lors d'études par RMN de la structure de ces composés (29), on constate une non équivalence magnétique des groupements méthoxylés fixés à l'atome de phosphore, se caractérisant sur le spectre RMN par la présence de deux doublets dont l'écart est de l'ordre de 1,8 Hz ou 0,03 ppm. Il s'agit d'une non équivalence au sens déplacement chimique, et non au sens couplage car les constantes de couplage de chaque doublet sont identiques. Dans le cas des esters phosphoriques à fonction cétonique, ce phénomène ne s'observe que pour les composés 2, 14, 15, c'est-à-dire les composés où R' est différent de R" ou alors les composés où le groupement ester porteur de la fonction cétone ne présente aucune "symétrie". Cette constatation se rapproche de celle faite par W.G. BENTRUDE (30). Cet auteur attribue la non équivalence des groupements méthoxylés du cétophosphate suivant :



$\Delta\delta_{CH_3O}$ = 4 Hz

à la présence d'un carbone asymétrique dans la molécule, explication plausible pour le composé 2. Et ce serait plutôt de la "dissymétrie" ou "pseudo asymétrie" des groupements oxo-2 cyclohexyl et oxo-2 cycloheptyl que résulterait la non-équivalence des CH_3O-P des composés 14 et 15 ($\Delta\delta$ = 0,06 ppm correspondant à 3,6 Hz). Selon une terminologie récente (31), les deux groupements méthoxylés sont diastéréotopiques.

Signalons à ce sujet, que, même dans le cas où l'aldophosphate ne possède pas de carbone asymétrique, par exemple le composé :



on observe la non équivalence magnétique des groupements CH_3O. Ce phénomène a été interprété par l'existence de conformation priviliégée (29) alors que pour les α-cétophosphates, notre explication concorde avec celle de W.G. BENTRUDE.

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

La structure des composés synthétisés est confirmée :

- par spectrométrie infrarouge (I.R.) à l'aide d'un appareil PERKIN-ELMER, modèle 257 ; en film mince entre deux lames de NaCl pour les liquides et en dispersion dans KBr pour les solides.

Précision de l'appareil : région 4000 - 2000 cm^{-1} $\pm$ 5 cm^{-1}, 2000 - 625 cm^{-1} $\pm$ 2,5 cm^{-1}.

On note pour l'absorption :

F = forte intensité ; m = moyenne intensité ; f = faible intensité.

- par résonance magnétique nucléaire (R.M.N.) en solution dans CCl_4 ou $CDCl_3$, à l'aide d'un appareil JEOL C 60 HL en prenant comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS) δ = 0. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, les constantes de couplage en Hertz.

La Résonance Magnétique du Phosphore ^{31}P est étudiée sur le même appareil. La fréquence de l'oscillateur est voisine de 24,3 MHz. L'acide Phosphorique à 85 % est pris comme référence externe.

- par analyses centésimales effectuées par le Service central de Microanalyse du C.N.R.S.

La pureté des produits est contrôlée, ainsi que toutes les réactions effectuées dans un solvant organique sont suivies, par chromatographie en phase gazeuse sur appareil GIRDEL 75-FD-1 équipé d'un détecteur à ionisation de flamme et d'un programmateur de température 75-PT-1, en utilisant l'azote comme gaz vecteur.

Les caractéristiques de la colonne utilisée sont les suivantes :

- colonne : longueur 3 m, diamètre 1/8 de pouce
- Phase fixe : Chromosorb W-HMDS 80-100 mesh
- Phase stationnaire : polymère de méthylsilicone SE 30 10 %

Les points de fusion sont déterminés au moyen d'un banc de Kofler.

N.B. La chaine carbonée est numérotée en partant du carbone lié au phosphore.

Les caractéristiques spectrales et analyses centésimales de la plupart des α-cétophosphates ont été données au cours du chapitre précédent et nous rapporterons ici uniquement le mode opératoire de préparation de ces composés.

I. PREPARATION DES α-CETOPHOSPHATES PAR HYDRATATION DES PHOSPHATES PROPARGYLIQUES

La préparation de ces phosphates acétyléniques est décrite avec détails dans (17) et nous rappelerons succinctement le mode opératoire.

Phosphate de (Propyne-2)yle et de diéthyle

A une solution de diéthyl phosphite sodé, préparée à partir de 0,1 atome de sodium et 0,1 mole de diéthyl phosphite dans 100 cm^3 de tétrahydrofuranne anhydre, on ajoute goutte à goutte 0,1 mole de bromo-1 propyne-1 ol-3, dilué dans 25 cm^3 de tétrahydrofuranne. Pendant toute l'addition, la température est maintenue au-dessous de -70°. Le mélange réactionnel est agité pendant douze heures à cette température, puis ramené lentement à température ambiante. La solution est ensuite centrifugée pour décanter le bromure de sodium. Ce précipité est ensuite hydrolysé et extrait à l'éther. De même la phase organique est hydrolysée par 20 cm^3 d'eau et extraite à l'éther. Les deux phases éthérées sont alors réunies et séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous vide de la trompe à eau et le phosphate acétylénique est alors distillé :

E_b = 84° / 0,6 mm Hg Rdt = 70 %

HYDRATATION (18)

Phosphate d'oxo-2 propyle et de diéthyle 1

On porte à reflux pendant trois heures, une solution de 0,1 mole ou 19,2 g de phosphate de (propyne-2)yle et de diéthyle dans 70 cm^3 de méthanol aqueux à 70 %, en présence de 0,7 g d'acide sulfurique et 1g de sulfate mercurique. La solution brunit au cours du reflux. On chasse ensuite le

méthanol sous vide de la trompe à eau et on extrait au chloroforme (20 cm^3 puis 2 x 10 cm^3). La phase chloroformique est séchée sur sulfate de sodium et après évaporation du chloroforme, on distille le phosphate à la pompe.

E_b = 101-103° / 0,6 mm Hg Rdt = 70 % n_D^{22} = 1,422

Analyse : $C_7H_{15}O_5P$

Calc. %	C 40,04	H 7,19
Tr. %	40,20	7,08

Spectre IR : νC = O 1740 cm^{-1} F, νP = O 1270 cm^{-1} F, νP - O - C 1035 cm^{-1} F.

Phosphate de méthyl-1 oxo-2 propyle et de diéthyle 2

Mode opératoire identique à 1 à partir de 0,1 mole de phosphate de (méthyl-1 propyne-2)yle et de diéthyle. Reflux trois heures.

E_b = 90° / 0,5 mm Hg Rdt = 70 % n_D^{23} = 1,419

Analyse : $C_8H_{17}O_5P$

Calc. %	C 42,85	H 7,64
Tr. %	41,90	7,74

Spectre IR : νC = O 1725 cm^{-1} F, νP = O 1275 cm^{-1} F, νP - O - C 1030 cm^{-1} F.

Phosphate de diméthyl-1,1 oxo-2 propyle et de diéthyle 3

Mode opératoire identique à 1 à partir de 0,1 mole de phosphate de (méthyl-1,1 propyne-2)yle et de diéthyle. Reflux trois heures.

E_b = 92-93° / 0,01 mm Hg Rdt = 20 % n_D^{21} = 1,4235

Analyse : $C_9H_{19}O_5P$

Calc. %	C 45,38	H 8,03
Tr. %	45,15	7,95

Spectre IR : $\nu C = O$ 1725 cm^{-1} F, $\nu P = O$ 1275 cm^{-1} F,
$\nu P - O - C$ 1035 cm^{-1} F.

II. PREPARATION D'α-CETOPHOSPHATES PAR ACTIONS DES PHOSPHATES DE DIALCOYLE DE TETRAMETHYLAMMONIUM SUR LES CETONES α-HALOGENEES.

Nous décrirons ici les réactions avec uniquement formation de cétophosphate, ou avec formations simultanées de cétophosphate et de cétone α,β-éthylénique.

1) MATIERES PREMIERES

a) PHOSPHATES DE DIALCOYLE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM

Phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium

La réaction s'effectue dans un ballon hermétiquement clos à température ambiante. Le phosphate de triméthyle (produit commercial) est ajouté à un excès de 50 à 100 % d'une solution acétonique de triméthyl amine à 25 % environ. Au bout d'une dizaine de minutes, le sel de tétraméthylammonium précipite. La réaction est complète au bout de 48 heures. On filtre alors les cristaux très hygroscopiques et on les sèche sous dessicateur.

Rdt = 90 % F = 215°C.

Phosphate de diéthyle et de tétraméthylammonium

Mode opératoire identique au précédent, à partir du phosphate de diéthyle et de méthyle obtenu selon G.M. STEINBERG (32) et de triméthylamine dans l'acétone. La durée de la réaction est de 8 jours à température ambiante.

Rdt = 80 % F = 200°C

Phosphate de diisopropyle et de tétraméthylammonium

Mode opératoire identique au premier, à partir du phosphate de méthyle et de diisopropyle avec la triméthylamine dans l'acétone. Ce phosphate de départ est préparé selon (33) par action de l'isopropanol sur le dichlorophosphate de méthyle dans le benzène anhydre avec un rendement de 33%.

La précipitation des sels de tétraméthylammonium nécessite environ une quinzaine de jours. Ce temps pourrait être réduit en faisant la réaction à l'autoclave.

Rdt = 80 %

b) CETONES α-HALOGENEES

Tous ces composés ont été préparés par des méthodes précédemment décrites dans la littérature. Les cétones suivantes ont été utilisées et nous les faisons suivre des références des articles les concernant.

- la bromacétone et la chloracétone sont des produits commerciaux.
- la chloro-3 butanone-2 (34).
- la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 (35)
- la bromo-1 butanone-2 est isolée lors de l'hydrolyse par HCl à 10 % du cétal glycolique chloré : $Cl - C(O-CH_2-CH_2-O) - C_2H_5$, ce dernier préparé par G. STURTZ (36)
- la bromo-1 méthyl-3 butanone-2 est obtenue par addition de brome à une solution refroidie à 0° et agitée, d'isopropyl méthyl cétone dans le méthanol absolu selon la technique de M. GAUDRY et A. MARQUET (37)
- la bromo-1 diméthyl-3,3 butanone-2, aussi par addition de brome à la pinacolone (38)
- le chlorure de phénacyle est un produit commercial et le bromure est synthétisé selon (39).
- la bromo-2 cyclohexanone (40)
- la bromo-2 cycloheptanone (41)

2) MODE OPERATOIRE DE PREPARATION DES CETOPHOSPHATES PAR REACTION DONNANT LIEU UNIQUEMENT A LA SUBSTITUTION

- phosphate d'oxo-2 propyle et de diéthyle 1
- phosphate d'oxo-2 propyle et de diméthyle 4
- phosphate de méthyl-1 oxo-2 propyle et de diéthyle 2
- phosphate de méthyl-1 oxo-2 propyle et de diméthyle 12
- phosphate d'oxo-2 butyle et de diméthyle 5
- phosphate de méthyl-3 oxo-2 butyle et de diméthyle 6
- phosphate de diméthyl-3,3 oxo-2 butyle et de diméthyle 7
- phosphate de phénacyle et de diméthyle 8 ou
  " de phényl-2 oxo-2 éthyle et de diméthyle
- phosphate de phényl-2 oxo-2 éthyle et de diéthyle 9
- phosphate d'oxo-2 propyle et de diisopropyle 10

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'une agitation et d'un réfrigérant ascendant et contenant environ 80 cm^3 d'acétonitrile anhydre, on place 0,125 mole de phosphate de dialcoyle et de tétraméthylammonium, rapidement car ce dernier composé est très hygroscopique. A température ambiante on ajoute 0,1 mole de cétone bromée et l'on porte à reflux d'acétonitrile pendant un temps variable dépendant de la nature de la cétone α-halogénée (voir TABLEAUX II et III). Le chlorure ou bromure de tétraméthylammonium précipite, on le filtre et on le lave à l'acétonitrile. Le filtrat, après évaporation de la majeure partie de l'acétonitrile, est lavé par 10 à 15 cm^3 d'eau afin d'éliminer les traces d'halogénure de tétraméthylammonium qui ont reprécipité. On extrait cette phase aqueuse par 3 x 30 cm^3 de chloroforme. On sèche la phase chloroformique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant à l'évaporateur rotatif, et le cétophosphate obtenu est purifié par distillation.

3) PREPARATION DES CETOPHOSPHATES LORS DE REACTIONS DONNANT LIEU A LA FOIS A LA SUBSTITUTION ET A L'ELIMINATION

Phosphate de diméthyl-1,1 oxo-2 propyle et de diméthyle 13 et méthyl-2 butène-1 one-3 16

a) Mode opératoire identique au précédent à partir de 0,1 mole de bromo-2 méthyl-2 butanone-3 soit 16,5 g dans l'acétonitrile. Reflux

quatre heures. Après évaporation du chloroforme, on distille le cétophosphate sous vide de la pompe. On recueille une fraction :

pds = 2,8 g E_b = 84° / 0,03 mm Hg Rdt = 15 % n_D^{21} = 1,4205

Remarque : La cétone éthylénique formée n'est pas séparable de l'acétonitrile dans les conditions de notre distillation.

b) A 0,125 mole de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium soit 25 g dans environ 100 cm^3 d'éther anhydre, on ajoute 0,1 mole de bromo-3 méthyl-3 butanone-2 soit 16,5 g. On chauffe ce mélange à l'autoclave pendant cinq heures à 120°. Après refroidissement, on filtre le bromhydrate d'ammonium qui a précipité.

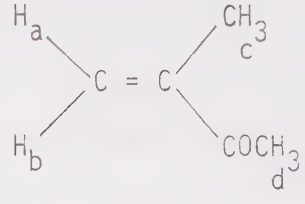
- Du filtrat, on chasse l'éther et le produit léger formé, sous vide réduit de la pompe à eau et on les récupère en les piégeant à l'air liquide. On distille alors la majeure partie de l'éther à la pression atmosphérique et le résidu est ensuite soigneusement distillé par chauffage au bain d'huile. On recueille 2,5 g d'une fraction :

E_b = 98° / 760 mm Hg Rdt = 30 % n_D^{21} = 1,4295

2.4. D.N.P.H(EtOH) = 197°

Spectre IR : $\nu C = O$ 1680 cm^{-1} F ; $\nu C = C$ 1635 cm^{-1} m.

Spectre RMN : dans $CDCl_3$, 60 MHz.



δ_{Ha} = 5,80 ppm (multiplet) δ_{Hc} = 1,88 ppm (doublet)

δ_{Hb} = 5,98 ppm (multiplet) δ_{Hd} = 2,32 ppm (singulet)

- La fraction restante du filtrat après évaporation des produits légers est ensuite distillée sous vide poussé de la pompe :

pds = 2 g E_b = 82° / 0,03 mm Hg Rdt = 9,5 % n_D^{21} = 1,4205

Spectre IR : $\nu C = O$ 1725 cm^{-1} F, $\nu P = O$ 1280 cm^{-1} F,
$\nu P - O - C$ 1040 cm^{-1} F.

c) A 0,125 mole de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium soit 25 g dans environ 100 cm^3 de diméthyl formamide, on ajoute 0,1 mole de bromo-2 méthyl-2 butanone-3 soit 16,5 g. On chauffe ce mélange à l'autoclave pendant trois heures à 130°. Après refroidissement, on filtre le bromhydrate d'ammonium qui a précipité.

Du filtrat, on chasse la produit léger formé, sous vide de la trompe à eau et on le piège par air liquide. On recueille 7 g d'une fraction passant de 94 à 115° / 760 mm Hg, un peu de diméthyl formamide est entraîné lors de la distillation. Par chromatographie en phase gazeuse, on évalue le rendement en méthyl-2 butène-1 one-3 à 70 % environ.

Phosphate de oxo-2 cyclohexyle et de diméthyle 14 et cyclohexène-2 one 18

a) Mode opératoire identique au mode général à partir de 0,1 mole de bromo-2 cyclohexanone soit 17,7 g. Le phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium est utilisé en excès (0,125 mole). Reflux d'acétonitrile deux heures.

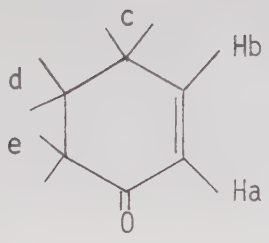
Après évaporation du chloroforme, on distille d'abord sous vide de la trompe à eau et on recueille une première fraction qui correspond à la cyclohexènone.

pds = 3,5 g E_b = 67° / 17 mm Hg Rdt = 36 % n_D^{20} = 1,4812

2.4.D.N.P.H. (EtOH) = 197°

Spectre IR : $\nu C = O$ 1680 cm^{-1} F, $\nu C = C$ épaulement 1625 cm^{-1}

Spectre RMN :



dans CCl_4, 60 MHz

δ_{Ha} = 6,95 ppm (multiplet)
δ_{Hb} = 5,78 ppm (multiplet)
$\delta_{Hc,He}$ = 2,32 ppm (multiplet)
δ_{Hd} = 1,93 ppm (multiplet)

On continue la distillation sous le vide plus poussé de la pompe : on recueille deux autres fractions
la seconde :

pds = 3,8 g E_b = 67-70° / 0,05 mm Hg

qui correspond à 21 % de la bromo-2 cyclohexanone de départ.
la troisième correspond au cétophosphate :

pds = 8,6 g E_b = 135° / 0,05 mm Hg Rdt = 38 % n_D^{20} = 1,4569

Spectre IR : $\nu C = O$ 1730 cm^{-1} F, $\nu P = O$ 1275 cm^{-1} F,
$\nu P - O - C$ 1040 cm^{-1} F

b) A une solution de 0,125 mole de phosphate de diméthyle et tétraméthylammonium, on ajoute 0,1 mole soit 17,7 g de bromo-2 cyclohexanone. On porte à l'autoclave pendant une heure à 140°. Le bromure de tétraméthylammonium précipite, on le filtre. Du filtrat on évapore la majeure partie de l'acétonitrile et on lave le résidu par 15 cm^3 d'eau afin d'éliminer le bromure d'ammonium restant. On réextrait par 3 x 30 cm^3 de chloroforme et on sèche cette phase chloroformique sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on distille d'abord sous vide réduit, puis sous vide plus poussé. On recueille deux fractions :

la première qui correspond à la cyclohexénone :

pds = 5,5 g E_b = 63° / 14 mm Hg Rdt = 55 %

la seconde qui correspond au cétophosphate :

pds = 3,4 g E_b = 132° / 0,01 mm Hg Rdt = 15 %

c) Dans une autre expérience, on porte le mélange réactionnel précédent pendant quatre heures à 115° à l'autoclave. Mode opératoire identique à 6b. On recueille d'abord la cyclohexènone :

pds = 4,3 g E_b = 67° / 17 mm Hg Rdt = 45 %

puis le cétophosphate :

pds = 1,55 g E_b = 132° / 0,01 mm Hg Rdt = 7 %

Phosphate d'oxo-2 cycloheptyle et de diméthyle 15 et cycloheptène-2 one 20

Mode opératoire identique au mode général à partir de 0,1 mole de bromo-2 cycloheptanone soit 19,1 g dans l'acétonitrile. Reflux quatre heures. Après évaporation du chloroforme, on distille d'abord sous vide réduit. On recueille deux fractions :

- pds = 1,2 g E_b = 75-82° / 15 mm Hg
- pds = 4 g E_b = 82-92° / "

La chromatographie en phase gazeuse nous indique que ces deux fractions sont un mélange d'α-cycloheptènone et de cycloheptanone, qu'il est impossible de séparer par distillation. On évalue, d'après chromatographie à environ 35 % le rendement en α-cycloheptènone.

L'analyse élémentaire et le spectre R.M.N. de la cycloheptènone ne peuvent être donnés, ce produit n'a pas été isolé pur.

Puis en distillant sous vide de la pompe, on recueille une troisième fraction :

pds = 5,4 g E_b = 135° / 0,01 mm Hg Rdt = 25 % n_D^{20} = 1,4613

Spectre IR : $\nu C = O$ 1715 cm^{-1} F, $\nu P = O$ 1280 cm^{-1} F,
$\nu P - O - C$ 1040 cm^{-1} F

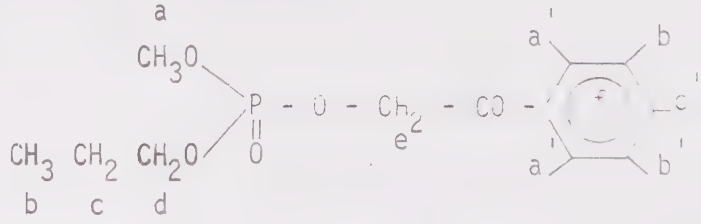
Phosphate de phényl-2 oxo-2 éthyle de méthyle et de n-propyle 11

A 10g de phosphate de phényl-2 oxo-2 éthyle, de méthyle et de tétraméthylammonium obtenu dans la préparation de 8, on ajoute 4,8 g (0,04 mole) de bromo-1 propane dans 50 cm^3 d'acétonitrile. On chauffe sous agitation pendant 3 heures à reflux d'acétonitrile. Après filtration du bromure de tétraméthylammonium et évaporation du solvant, le résidu est lavé par 10 cm^3 d'eau et extrait par 3 x 20 cm^3 de chloroforme. La phase chloroformique est séchée sur sulfate de sodium et ce solvant est chassé à l'évaporateur rotatif.
On distille :

pds = 6,94 g E_b = 186°C / 0,01 mm Hg Rdt = 76 %

Spectre IR : $\nu C = O$ 1700 cm^{-1} F, $\nu P = O$ 1265 cm^{-1} F,
$\nu P - O - C$ 1050 cm^{-1} F

Spectre RMN :



$\delta_{Ha, Hd}$ = 3,80 ppm (multiplet) 1 doublet pour CH_3OP (J_{HP} = 11,2) superposé à 1 multiplet

δ_{Hb} = 0,83 ppm (triplet)

δ_{Hc} = 1,57 ppm (sextuplet)

δ_{He} = 5,32 ppm (doublet) J_{H-P} = 10,8 Hz

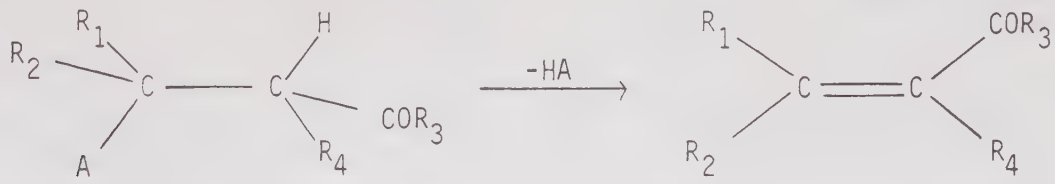
δ_{Hf} = 7,55 ppm (2 massifs)

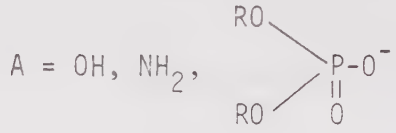
Première Partie - CHAPITRE II -

OBTENTION DE CETONES α,β-ETHYLENIQUES. ELABORATION D'UN MECANISME POSSIBLE DE LA REACTION D'ELIMINATION.

I. Rappels bibliographiques des différents réactifs d'élimination

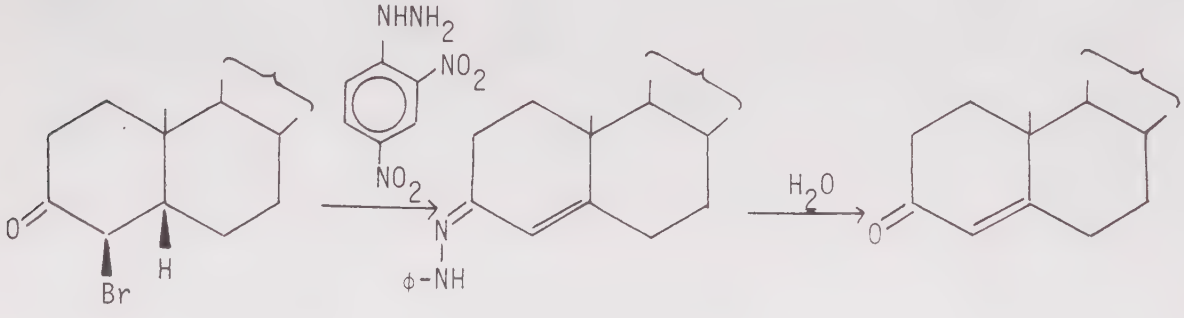
Les synthèses de cétones α,β-éthyléniques procèdent, pour la plupart d'entre elles, d'une réaction d'élimination d'un groupe partant se situant toujours en β de la fonction carbonyle. A ce type de réactions, se rattachent en effet la déshydratation des β-cétols (42) la désamination des bases de Mannich (43) et probablement, au niveau d'un état intermédiaire anion phosphate, la synthèse à partir de β-cétophosphonates (44) :





Etant donné l'accessibilité des cétones α-halogénées, il apparaissait "séduisant" de provoquer cette élimination à partir de ces composés (A=X). Or, on sait que l'action des réactifs nucléophiles sur ces composés conduit généralement à la transposition de Favorsky (45). Cependant, il arrive que, dans certains cas, selon l'agent mis en oeuvre, se produise une réaction d'élimination ; celle-ci peut même devenir prépondérante, d'où son intérêt en synthèse (46 à 53). Ainsi la bromo-2 méthyl-2 cyclohexanone est-elle débromhydratée en méthyl-2 cyclohexène-2 one avec un rendement de 62 % avec la pyridine (51) et de 77 % avec la 2,4,6-collidine à partir du dérivé chloré (52).

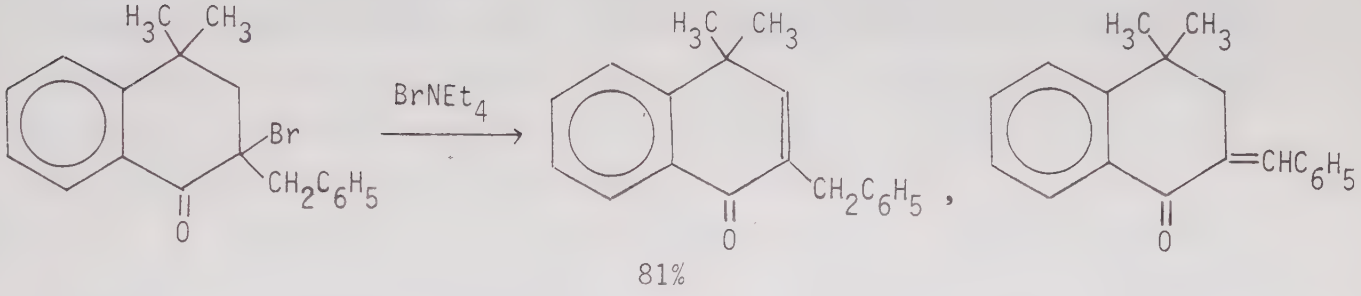
Nous verrons dans la suite du travail l'influence de différents facteurs sur le taux d'élimination, mais d'ores et déjà, l'examen de la littérature permet de conclure que le réactif nucléophile joue un rôle prépondérant. Un nombre important de ces derniers a été utilisé, parmi lesquels on distingue d'abord les bases organiques telles les amines, comme la triéthylamine (49), la tri-n-butylamine (54), la pyridine, la collidine, la morpholine, la quinoléine et la picoline, pour n'en citer qu'une partie employée avec plus ou moins de succès dans la débromhydratation des cétostéroïdes (55 à 58). A cette classe de réactifs, on peut aussi rattacher les dérivés de l'hydrazine tels que la 2,4-dinitrophényl hydrazine, la semi-carbazide et l'éthyl carbazate (59 à 62), réactifs qui,opposés aux bromo-4 céto-3 stéroïdes provoquent facilement l'élimination même à partir d'une conformation cis, contrairement à d'autres bases faibles qui nécessitent une conformation trans :



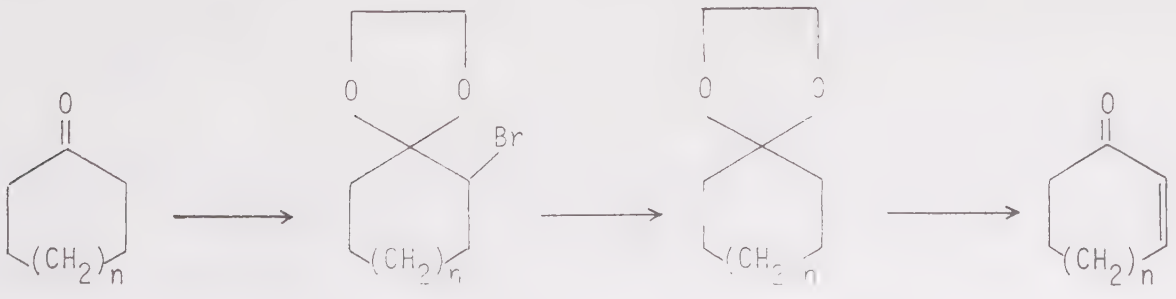
Les bases minérales constituent la seconde catégorie de réactifs d'élimination étudiés, bases fortes comme les hydroxydes ou halogénures de métaux par exemple la potasse ou l'iodure de potassium (63) ou bases reconnues faibles telles que le bicarbonate de sodium (64) ou le carbonate de lithium (65) ou de calcium (66). Mis à part le nitrate d'argent éthanolique (63), réactif un peu particulier, il faut encore citer les sels comme le bromure de lithium (67) ou le chlorure et bromure de tétraéthylammonium (68), ou encore le mésitoate de benzyl triméthylammonium (69)

Dans ce vaste domaine de réactifs d'élimination, N.H. CROMWELL et coll. ont réalisé un travail imposant. Après avoir observé l'action de quelques bases précédemment citées, soient organiques soient minérales (70 à 74) avec en plus quelques essais de déshydrohalogénation avec les alcoolates par exemple

le méthanolate de sodium (63), sur des indanones ou tétralones substituées α-halogénées, ces auteurs se sont plus particulièrement intéressés aux réactions d'élimination de ces mêmes composés par les ions halogénures (68, 73, 75 à 78) ou perchlorate (75). Ainsi, la benzyl-2 bromo-2 diméthyl-4,4 tétralone-1 est débromhydratée principalement en cétone endoxyclique éthylénique correspondante par le bromure de tétraéthylammonium (73). Avec ce réactif, on ne signale pas la formation de la cétone exocyclique :



Par ailleurs, l'action de réactifs fortement basiques sur les cétones α-halogénées, entraînant le plus souvent le développement de réactions concurrentes, on se trouve dans l'obligation de protéger la fonction cétone (79) afin de favoriser la formation de cétones α,β-éthyléniques. C'est pourquoi E.W. GARBISH brome directement les cétals de cyclanones substituées, qui sont ensuite rapidement débromhydratés par des alcoolates dans le diméthyl sulfoxyde. L'hydrolyse de ces cétals conduit aux cétones cycliques éthyléniques avec un fort rendement :



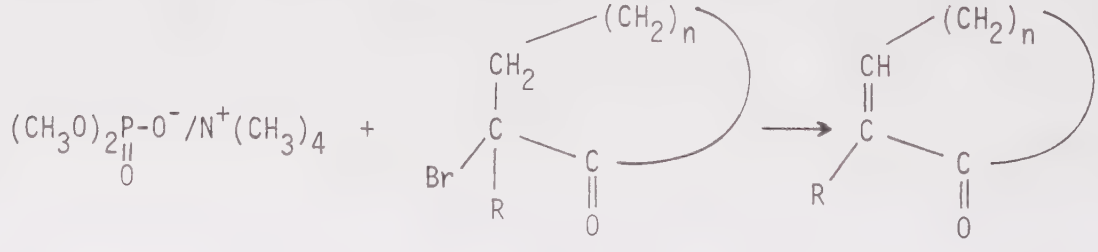
Parmi cette longue liste d'agents d'élimination cités, à laquelle on peut encore ajouter le méthanolate de sodium employé dans la référence précédente, nous n'avions pas encore mentionné l'emploi de l'hexaméthyl phosphorotriamide (H.M.P.T.) qui joue à la fois le rôle de solvant et par chauffage le rôle de réactif d'élimination de composés α-halocarbonylés (79).

Ayant remarqué la formation prépondérante de méthyl-2 butène-1 one-3 16 par action du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, il nous a paru intéressant de voir le comportement de ce réactif organophosphoré vis-à-vis de diverses cétones α-halogénées.

II. Résultats expérimentaux de l'action du Phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur diverses cétones α-halogénées aliphatiques et cyclaniques

Dans cette étude, nous avons opposé le phosphate de diméthyle et tétraméthylammonium à diverses cétones α-halogénées aliphatiques et cyclaniques.

Elle nous a permis de remarquer que si la réaction d'élimination que l'on schématise ainsi :



se produit effectivement dans de nombreux cas, elle n'est pas toujours univoque et on isole quelquefois une certaine quantité de cétophosphate. Seul le phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium a été utilisé dans ce travail,

qui a porté sur un certain nombre de cétones α-halogénées mais plus particulièrement celles de la série cyclanique.

Les résultats sont reportés dans les tableaux suivants. Nous avons de nouveau mentionné les différents cétophosphates obtenus afin de faciliter la compréhension de la réaction.

Avec la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, nous avons utilisé l'éther à seule fin de pouvoir isoler la méthyl-2 butène-1 one-3 (tableau VI). On récupère dans ce cas environ 50 % de la cétone halogénée de départ, ce qui explique les faibles rendements en cétone α,β-éthylénique et en cétophosphate. Lorsque la réaction est effectuée dans le diméthyl formamide, on évalue, par chromatographie en phase gazeuse, à environ 70 % le rendement en cétone éthylénique. La séparation de cette dernière du solvant est assez difficile et l'on ne note pas la formation du produit de substitution.

Les cétones cyclaniques suivantes peuvent conduire suivant les cas, soit aux deux réactions compétitives : la substitution et l'élimination, soit ne donner lieu qu'à l'élimination (tableau VII).

Dans le cas de l'α-bromocyclopentanone, on isole que la cyclopentènone 17. Le cétophosphate correspondant n'a pu être isolé : la tension du cycle doit jouer un rôle dans la sélectivité de la réaction.

Avec l'α-bromocyclohexanone, les résultats obtenus varient en fonction des conditions opératoires. Dans chaque exemple, on isole une quantité plus ou moins importante de phosphate d'oxo-2 cyclohexyle et de diméthyle 14. Lorsque la réaction est effectuée à l'autoclave, elle est généralement plus complète.

La bromo-2 méthyl-2 cyclohexanone est débromhydratée uniquement en cétone éthylénique endocyclique 19. Les différents cas de déshydrohalogénation de cette cétone relevés dans la littérature (47, 51, 52) ne signalent d'ailleurs que la formation de ce seul composé d'élimination. On n'obtient pas le cétophosphate correspondant.

Avec l'α-bromocycloheptanone, la réaction de débromhydratation semble être accompagnée d'une réaction de débromuration de la cétone halogénée de départ. La cycloheptènone 20 et la cycloheptanone reformée sont inséparables par distillation et l'on évalue approximativement par chromatographie

TABLEAU VI

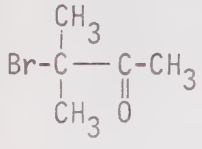
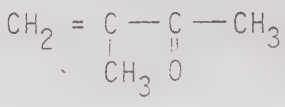
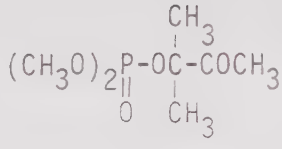
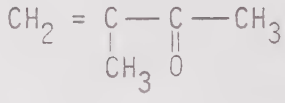
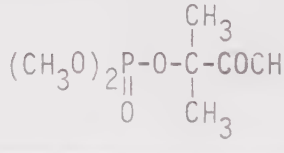
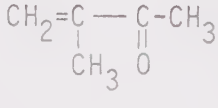
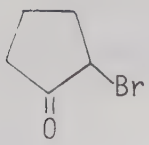
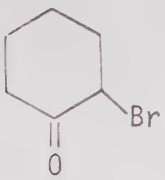
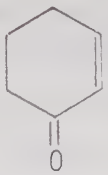
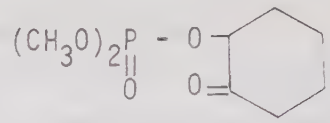
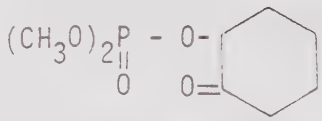
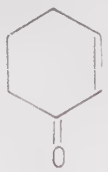
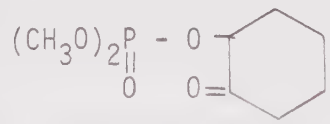
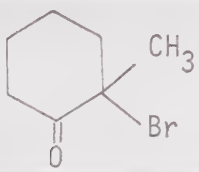
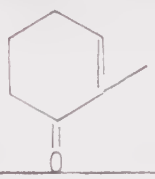
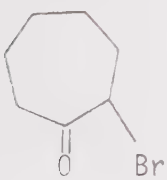
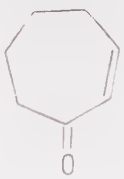
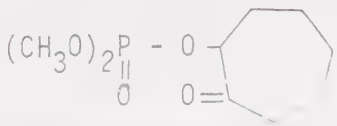
cétone α-halogénée	conditions opératoires	composés n°	Résultats	Rdt %
	autoclave : 5 h à 120° solvant : éther	**16**		30
		13		9,5
	4 h reflux solvant : acétonitrile	**16**	 Cette cétone éthylénique n'est pas séparable de l'acétonitrile par distillation	
		13		15
	autoclave : 3 h à 130° solvant : diméthyl formamide	**16**	 on n'isole pas de céto-phosphate.	70 d'après C.P.V

TABLEAU VII

cétones α-halogénées	conditions opératoires	composés n°	Résultats	Rdt %
	1h30mm reflux solvant : acétonitrile	**17**	on n'isole pas de cétophosphate	60 —
	2h reflux solvant acétonitrile	**18** 	Rdt global Rdt/à la cétone bromée ayant réagie	36 45
		14 		38
	autoclave 1h à 140° solvant acétonitrile	**18**		55
		14 		15
	autoclave 4h à 115° solvant acétonitrile	**18** 		45
		14 		7
	4h reflux solvant acétonitrile	**19** 	on n'isole pas de cétophosphate	62
	4h reflux solvant acétonitrile	**20** 	Il se reforme de la cyclohepta-none	35 d'après C.P.V.
		15 		25

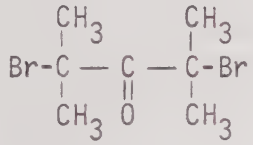
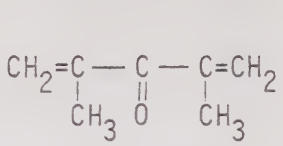
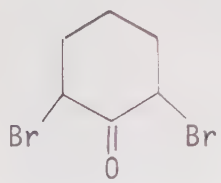
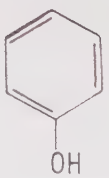
en phase gazeuse le pourcentage en cétone éthylénique. Le comportement du cétophosphate correspondant semble identique à celui du phosphate d'oxo-2 cyclohexyle et de diméthyle. Lorsque la réaction est pratiquée à l'autoclave, le phosphate d'oxo-2 cycloheptyle et de diméthyle 15 se décompose rapidement.

On pouvait s'attendre à ce que le phosphate de diméthyle et tétraméthylammonium provoque une réaction d'élimination sur les cétones α,α'-dihalogénées. En effet de la même manière que les cétones monohalogénées, elles conduisent aux cétones α,β,α',β'-biéthyléniques attendues ou quelquefois à leur forme tautomère (tableau VIII).

C'est ainsi que la dibromo-2,4 diméthyl-2,4 pentanone-3 est débromhydratée en diméthyl-2,4 pentadiène-1,4 one-3. Cette cétone biéthylénique se sépare difficilement de l'acétonitrile. Après avoir utilisé l'éther comme solvant, l'hexaméthylphosphorotriamide nous a tout de même semblé plus favorable. Comme pour les composés monohalogénés, on récupère encore une certaine quantité de cétone dibromée, et il semble nécessaire d'utiliser un large excès de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium.

L'α,α'-dibromocyclohexanone est transformée en phénol. On pouvait d'ailleurs s'attendre à cette tautomérie car de nombreux cas de réarrangement phénol-diénone sont relatés dans la littérature (81,82,83).

TABLEAU VIII

cétones dihalogénées	conditions opératoires	composés n°	Résultats	Rdt %
	autoclave : 5 h à 120° solvant : éther	**21**		38
	chauffage au bain d'huile jusqu'à 160° sous 25 mmHg solvant : hexaméthylphosphorotriamide			48
	autoclave : 4 h à 125° solvant : acétonitrile	**22**		59

III. Discussion des résultats et élaboration d'un mécanisme possible

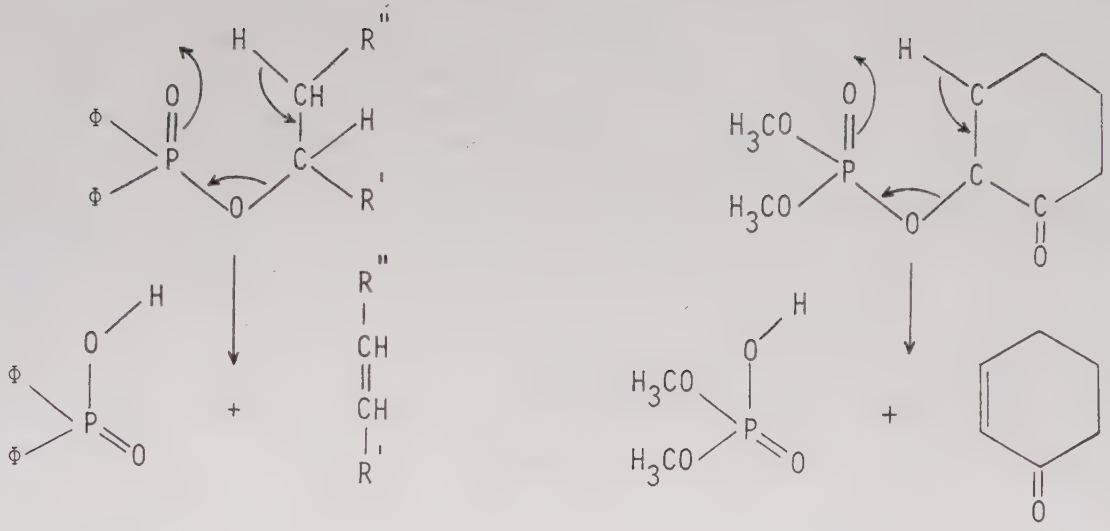
Les différentes interprétations que l'on rencontre dans la littérature concernant les nombreuses réactions d'élimination, nous incitent à être prudents dans l'approche de la compréhension du mécanisme. Aussi nous ne formulerons que des hypothèses tout en nous appuyant le plus possible sur des réalités expérimentales.

1) Hypothèse d'élimination pyrolytique

Les différents essais reportés sur les tableaux VI et VII, avec modifications des conditions opératoires, pouvaient nous faire envisager la formation de cétones α,β-éthyléniques à partir d'une élimination pyrolytique au niveau du cétophosphate déjà formé. La littérature nous offre en effet quelques exemples de cis-éliminations thermiques de certains composés organo phosphorés. Cette méthode auparavant peu utilisée, les produits de départ étant le plus souvent difficilement accessibles, connaît depuis quelques années un emploi très fréquent en synthèse. Différentes réactions d'obtention d'oléfines à partir de ce procédé de dégradation ont été décrites (84 à 89). Par exemple, appliquée à un grand nombre de phosphates de cyano-1 alcoyle et de diéthyle, cette réaction de décomposition thermique conduit à une méthode générale de préparation de nitriles α-éthyléniques (90,91) selon :

$$(C_2H_5O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}\text{-}O\text{-}\underset{\underset{CN}{|}}{CH}\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}R \xrightarrow{\Delta} R\text{-}CH = CH\text{-}CN + (C_2H_5O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}\text{-}OH$$

La pyrolyse des O-alcoyls esters de l'acide diphényl phosphinique, par son analogie à celle des esters d'acides carboxyliques (92), avait amené K.D. BERLIN et T.H. AUSTIN (93) à postuler pour cette réaction un mécanisme comportant un état de transition cyclique similaire. Le mécanisme ci-dessous pouvait aussi convenir à la cis-élimination d'un α-cétophosphate. Il en résultait la formation de cétones α,β-éthyléniques, avec rapide attraction du proton par l'anion diméthyl phosphate.



La diminution du rendement en cétophosphate 13, 14 et 15 (tableaux VI et VII) reliée aux variations du mode opératoire ne nous permettant pas de conclure d'une manière irréfutable à une élimination thermique, nous avons donc procédé à deux expériences supplémentaires pour vérifier la stabilité des α-cétophosphates.

D'une part, avec des solutions identiques d'α-bromo cyclohexanone et de phosphate de diméthyle et tétraméthylammonium, nous avons dosé l'α-cyclohexènone formée dans différentes conditions opérationnelles. Le dosage de la cétone éthylénique est réalisé en fin d'expérience et évalué par chromatographie en phase gazeuse selon la méthode de l'étalon interne (94) (cette méthode sera expliquée ultérieurement). Que la réaction soit effectuée par chauffage à reflux d'acétonitrile ou à température plus élevée à l'autoclave, le pourcentage de cyclohexènone formée dans les différents cas ne varie pratiquement pas (tableau IX). La légère augmentation obtenue dans le cas de chauffage à haute température ne nous semble pas suffisamment importante pour que l'on puisse envisager une décomposition thermique du phosphate d'oxo-2 cyclohexyle et de diméthyle 14.

TABLEAU IX

conditions opératoires	% de cétone bromée entrée en réaction	% de cétone éthylénique 18 formée/à la cétone bromée entrée en réaction
2 h reflux	77,6	45,1
autoclave : 1h30 mn à 120°	96,5	48,7
autoclave : 2 h à 150°	100	50,2

Variation du % de cyclohexènone formée en fonction des conditions opératoires, dans trois mélanges réactionnels identiques obtenus à partir d'une solution équimoléculaire en phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium et en α-bromo cyclohexanone 0,5 M en milieu acétonitrile.

D'autre part, on a comparé deux expériences menées de front en partant de la bromo-2 méthyl-2 butanone-3. Elles ne diffèrent que par l'addition à l'un des mélanges de départ, d'une certaine quantité de cétophosphate correspondant 13. Les deux mélanges réactionnels sont suivis par chromatographie en phase gazeuse, dès le début de la réaction. La cétone bromée entrée en réaction et la cétone éthylénique formée, la méthyl-2 butène-1 one-3 sont dosées quantitativement par la méthode de l'étalon interne. (Cette méthode de mesure sera détaillée dans la partie expérimentale de ce chapitre lors de l'étude cinétique de la réaction, ainsi que le choix des conditions chromatographiques). Les solutions sont toutes deux 0,1 M en phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium et 0,05 M en cétophosphate diméthylé. Au bout de douze heures, temps à partir duquel on peut considérer que toute la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 a pratiquement réagi , les pourcentages de méthyl-2 butène-1 one-3 formée sont identiques dans les deux cas (figure 1 et tableau X).

Ces deux expériences semblent indiquer que le cétophosphate ne paraît pas être l'intermédiaire dans la formation de la cétone éthylénique.

Afin de rechercher le mécanisme possible de cette réaction d'élimination directe, il s'avèrait dès lors indispensable de procéder à des mesures cinétiques qui pouvaient nous donner une idée de l'ordre de la réaction.

TABLEAU X

temps en mn	% de cétone Bromée entrée en réaction		% de cétone éthylénique 16 formée		% de cétone éthylénique formée/à la cétone Bromée entrée en réaction	
	solution I	solution II	solution I	solution II	solution I	solution II
0	-	-	-	-	-	-
10	4,8	10,6	3,4	6,71	70,8	62,9
20	10,8	15,41	5,6	9,28	51,8	60,2
30	17,1	21,9	8,9	15,6	52,3	71,1
40	22,7	25,7	12,3	20,1	54,3	78,4
50	26,5	28,2	15,5	22,9	58,6	81,1
60	30,5	33,3	16,9	26,4	55,5	79,2
75	36,1	38,3	21,5	29,2	59,7	76,2
90	41,2	43,8	25,5	33,3	68,8	75,6
105	45,6	47,0	28,1	35,1	61,6	74,7
120	50,0	50,6	30,2	38,3	60,2	75,7
150	55,2	55,5	35,1	43,6	64,7	78,6
180	60,2	59,2	39,0	47,0	64,5	79,3
240	67,7	64,2	45,2	53,7	66,7	83,6
300	73,3	70,7	51,3	-	69,8	-
420	78,3	77,0	58,3	63,3	74,5	82,3
540	83,7	83,4	62,9	66,0	75,2	79,1
720	89,3	36,2	68,4	69,3	76,8	80,5

Les solutions I et II sont toutes deux 0,1 M en phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium, 0,05 M en bromo-2 méthyl-2 butanone-3 en milieu acétonitrile. La solution II est en plus 0,04 M en phosphate de diméthyl-1,1 oxo-2 propyle et de diméthyle 13.

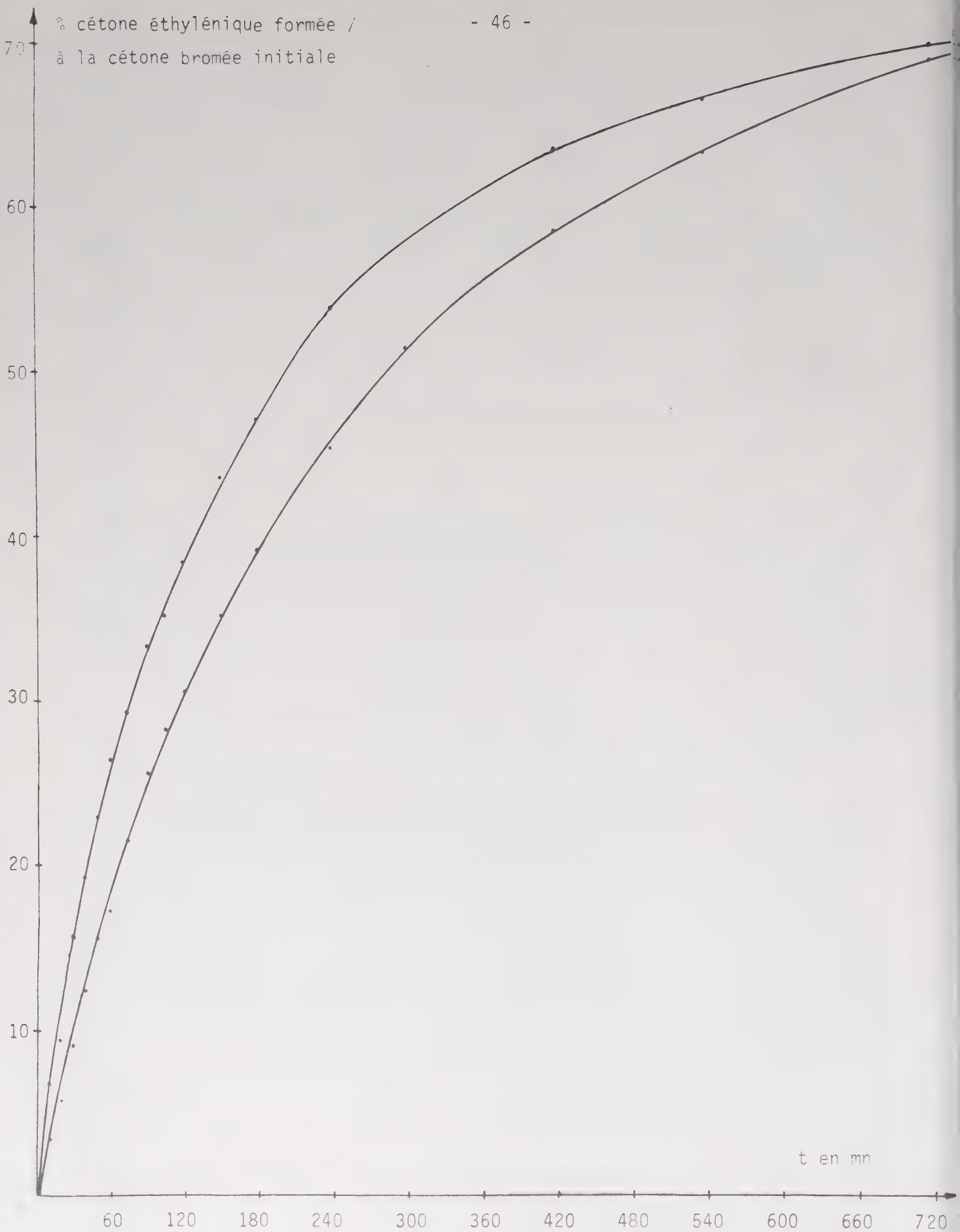


Figure 1 : Variation du pourcentage de méthyl-2 butène-1 one-3 dans deux études cinétiques différant par l'addition à l'une des solutions de phosphate d'oxo-2 diméthyl-1,1 propyle et de diméthyle.

2) Etude cinétique de l'action du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3

Les premiers travaux de recherche concernant cette étude cinétique ont déjà été publiés (95) et nous les rappelerons brièvement afin de permettre la compréhension de la suite de ces travaux.

Nous avons effectué plusieurs cinétiques en évaluant les quantités de réactifs entrés en jeu ou de produits formés par chromatographie en phase gazeuse selon la méthode de l'étalon interne (voir l'explication de ces mesures dans la partie expérimentale).

Les premiers résultats ont été obtenus en partant de solutions équimoléculaires 0,1 M en phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium et en cétone bromée dans l'acétonitrile à 73°C. Nous avions alors été surpris de constater que la réaction semble s'arrêter au bout de cinq heures alors que le pourcentage de cétone bromée est encore de 45 % de la quantité initiale. Au moment de l'inhibition de la réaction, le milieu réactionnel contient 47 % de cétone éthylénique et 10 % de produit de substitution, le cétophosphate 13. En recherchant par le calcul l'ordre de la réaction, il s'était révélé impossible de lui attribuer un ordre bien défini. (voir figure 3 bis)

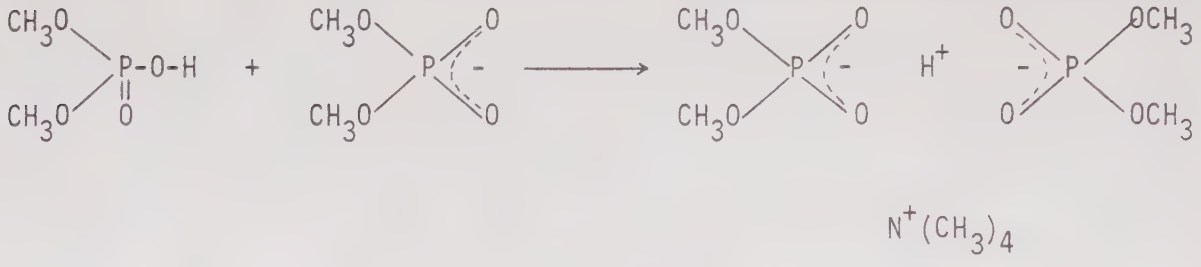
Pour essayer de découvrir la cause de cette inhibition, nous avions alors réalisé une seconde étude cinétique de cette même réaction, mais cette fois en diminuant de moitié la concentration en cétone bromée, celle du phosphate restait identique à la précédente, celle-ci correspondant à la solubilité maximale du sel d'ammonium dans l'acétonitrile. Cette fois-ci, la réaction ne semble plus être limitée dans le temps et au bout de 10 heures, il ne reste plus que 10 % de la cétone bromée de départ dans le mélange, celle-ci ayant réagi pour donner lieu à la formation de 68,4 % de méthyl-2 butène-1 one-3 et 20 % de cétophosphate.

En appliquant à nos valeurs, l'équation relative au second ordre, dans le cas où la concentration d'un des réactifs est le double de l'autre (96), nous avions obtenu une valeur de k_2 constante, de l'ordre de :

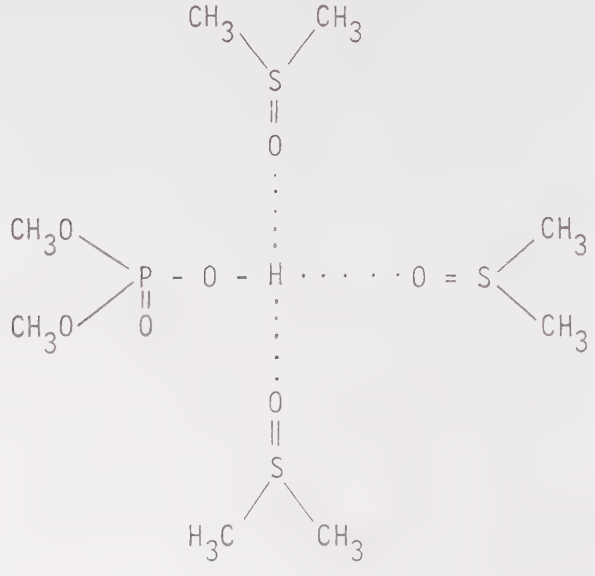
$$k_2 = 0{,}058 . l . mole^{-1} \; mn^{-1}$$

vérifiant ainsi l'ordre 2 de cette réaction. (voir figure 5 bis)

Nous avions alors interprété cette nécessité d'utiliser le double de sel que de cétone pour aller en bout de réaction, par une interaction possible entre l'acide diméthyl phosphorique libéré lors de la réaction d'élimination et l'anion diméthyl phosphate. En effet, au moment de l'inhibition de la réaction dans les conditions stoëchiométriques, se trouvent en présence dans le mélange réactionnel une quantité égale d'acide diméthyl phosphorique (47%) et de sel correspondant. L'explication suivante avait donc été envisagée : une molécule d'acide formée pouvait "interagir" avec un anion diméthyl phosphate, celui-ci perdant alors sa nucléophilicité :



Nous avions donc émis l'hypothèse que si l'acide formé était susceptible d'être piégé par un solvant basique, la réaction en partant de quantités stoechiométriques pouvait être totale. C'est dans cette optique que nous avons choisi le diméthyl sulfoxyde (D.M.S.O.), capable à notre avis de solvater le proton selon le schéma suivant :



Nous avons donc procédé à une troisième étude cinétique en utilisant le D.M.S.O. En partant de solutions équimoléculaires des deux réactifs, nous avons noté la disparition totale de la cétone bromée au bout de douze heures. Notre hypothèse concernant l'action de ce solvant apparaissait dès lors comme justifiée. Malheureusement, nous n'avons pas pu déterminer l'ordre de la réaction. En effet, à 73°C, la vitesse de celle-ci dans le D.M.S.O. est fortement augmentée, ce qui rend les mesures plus difficiles car les concentrations des produits évoluent très rapidement.

A la suite de ces travaux, ont été entreprises dans notre laboratoire, des études cinétiques pratiquement identiques, de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur le bromo-2 pentane (97). A cette occasion, différents programmes de calculs cinétiques ont été établis*, par exemple le programme permettant de rechercher l'ordre 2 d'une réaction entre deux composés en solutions équimoléculaires, entre deux composés où l'une des concentrations est le double de l'autre etc... Quoique, avec le bromo-2 pentane, on n'observait aucune inhibition de la réaction dans les conditions stoechiométriques, un programme de calculs cinétiques tenant compte de cette interaction produit formé sur réactifs, avait été réalisé afin de réajuster les valeurs des constantes de vitesse, dans la mesure où cette interaction existait aussi avec ces composés, mais à un niveau moins important.

Il semblait intéressant d'appliquer ces nouveaux calculs cinétiques aux valeurs obtenues dans notre première étude cinétique, où la détermination de l'ordre s'était avérée impossible.

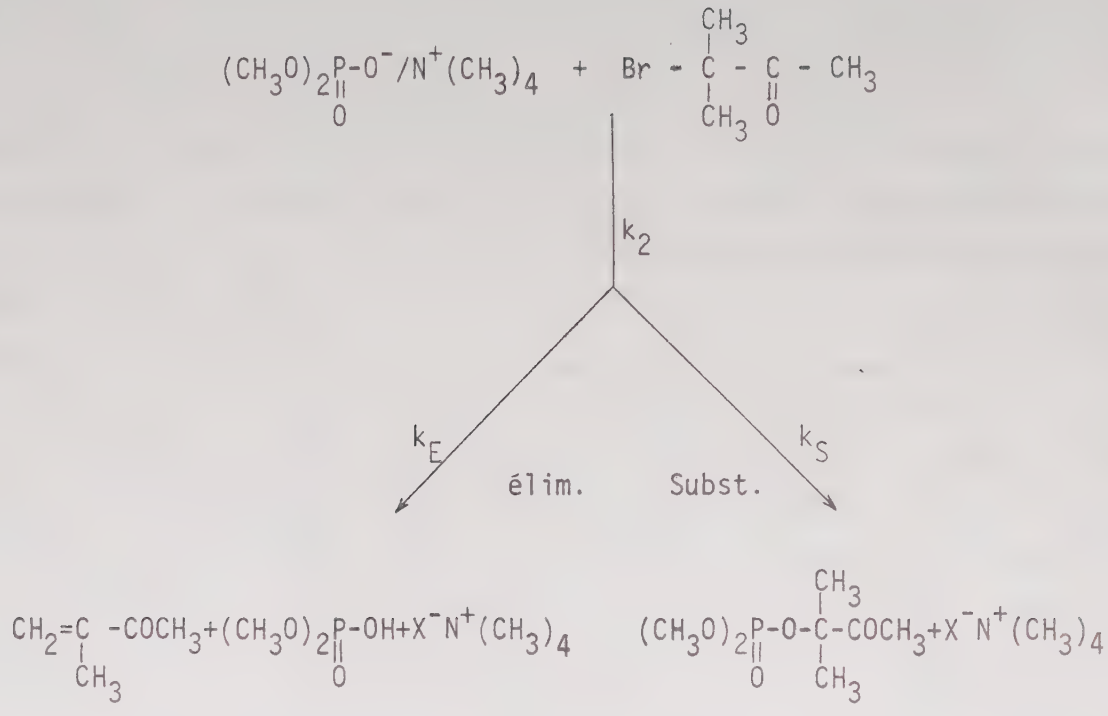
Tous les calculs ont été exécutés sur appareil Olivetti Programma 101, et les pentes des diverses droites obtenues ont été calculées par la méthode des moindres carrés.

Détaillons un peu ces nouveaux calculs. La réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 donne lieu à la compétition entre la réaction d'élimination menant à la cétone éthylénique et à la réaction de substitution conduisant au cétophosphate ;

---

* Nous remercions Monsieur BERTHE, Professeur à l'Université de Bretagne Occidentale, d'avoir eu l'amabilité de mettre nos équations en programmes et de nous avoir aidés dans l'utilisation de ces derniers.

réaction s'écrivant ainsi :



Nous pouvons, à l'aide de ce schéma, déterminer la concentration de chaque entité mise en jeu au temps initial t_o et à un temps t quelconque :

temps	cétone Bromée	Sel d'ammonium	cétone éthylénique	Cétophosphate	acide
t_o	a	b	0	0	0
t	a - x	b - x - y	y	z	y

avec $x = y + z$

Etant donné l'importance des équations utilisées par la suite, nous avons trouvé plus commode d'utiliser a,b,x, etc... plutôt que les termes C°_{Br} , C°_{Ph} précédemment employés (95).

Si l'on recherche l'ordre 2 pour cette réaction représentée par le schéma précédent, l'équation différentielle relative à cette étude cinétique s'écrit alors :

$$\frac{dx}{dt} = k_2(a - x)\ (b - x - y)$$

Si l'on admet que les réactions concurrentes d'élimination et de substitution sont, elles aussi, d'ordre 2, elles doivent satisfaire aux relations suivantes :

$$\frac{dy}{dt} = k_E(a - x)\ (b - x - y) \qquad \frac{dz}{dt} = k_S(a - x)\ (b - x - y)$$

et leurs constantes de vitesse respectives sont reliées par :

$$k_2 = k_E + k_S$$

Par résolution de ces équations sachant que $x = y + z$, on en déduit

$$y = \frac{k_E}{k_E + k_S}\ x \quad ; \qquad z = \frac{k_S}{k_E + k_S}\ x$$

$$\frac{dx}{dt} = (k_E + k_S)\ (a - x)\ \{\ b - \frac{(2k_E + k_S)}{k_E + k_S}\ x\ \}$$

En posant $v = \frac{k_S}{k_E}$, l'intégration de la dernière équation donne :

$$\frac{1}{b - (1 + \frac{1}{1 + v})\ a}\ \text{Log}\ \frac{a}{b}\ \frac{b - (1 + \frac{1}{1 + v}\ x)}{a - x} = (k_E + k_S)\ t$$

Considérons les conditions dans lesquelles a été réalisée la première étude cinétique :

$$a = b = 0{,}101\ M$$

Les représentations graphiques des deux fonctions $y = f(x)$ et $z = f(x)$ devaient nous permettre de connaître le rapport des constantes de vitesse

$$\frac{1}{1 + \frac{k_S}{k_E}} \quad \text{et} \quad \frac{1}{\frac{k_E}{k_S} + 1}$$

La pente de la droite correspondante à $y = f(x)$ (voir figure 2) nous donne:

$$\frac{1}{1 + \frac{k_S}{k_E}} = 0,77 \qquad \text{d'où} \qquad \frac{k_S}{k_E} = 0,30$$

Connaissant v, nous avons calculé pour chaque valeur de t, la valeur du premier terme de la relation précédente (voir tableau XI). La courbe correspondante (fig. 3) représente une droite jusqu'à un temps de réaction de 420 mn, équivalent à la disparition de 54 % de la cétone bromée. Par la méthode des moindres carrés, nous avons déterminé la valeur de la constante de vitesse k_2, pente de cette droite :

$$k_2 = 0,074 \text{ l.mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$$

Le rapport des constantes de vitesse des réactions d'élimination et de substitution avait été déduit des graphiques représentant $y = f(x)$ et $z = f(x)$ (figure 2), et donc sachant que

$$k_2 = k_E + k_S$$

$$\text{et} \qquad \frac{k_S}{k_E} = 0,30$$

nous obtenons :

$$k_E = 0,057 \text{ l.mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$$

$$k_S = 0,017 \text{ l.mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$$

TABLEAU XI

t mn	a - x mole/litre	x mole/litre	y mole/litre	z mole/litre	$\frac{1}{b - \frac{2+v}{1+v}a} \text{Log} \frac{a}{b} \frac{b - \frac{2+v}{1+v}x}{a-x}$ litre.mole^{-1}
0	0,1013	0	0	0	
10	0,0897	0,0116	0,0036	0,0080	1,3547
15	0,0867	0,0146	0,0076	0,0070	1,7917
20	0,0844	0,0169	0,0086	0,0083	2,1632
30	0,0817	0,0196	0,0128	0,0078	2,6375
40	0,0804	0,0209	0,0153	0,0056	2,8843
50	0,0772	0,0241	0,0180	0,0061	3,5539
60	0,0757	0,0256	0,0195	0,0061	3,9010
75	0,0702	0,0311	0,0227	0,0074	5,4010
90	0,0672	0,0341	0,0241	0,0100	6,4164
105	0,0642	0,0371	0,0271	0,0100	7,6272
120	0,0629	0,0384	0,0283	0,0101	8,2287
150	0,0582	0,0431	0,0317	0,0114	10,9614
180	0,0568	0,0445	0,0350	0,0095	12,0128
240	0,0525	0,0488	0,0389	0,0099	16,3817
300	0,0489	0,0524	0,0397	0,0127	22,8213
420	0,0462	0,0551	0,0445	0,0106	35,0539
540	0,0442	0,0571	0,0465	0,0106	73,2133

Essai de détermination de l'ordre 2 de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium (b = 0,1013 M) sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 (a = 0,1013 M) dans l'acétonitrile à 73°C, en tenant compte de l'action de l'acide diméthylphosphorique formé sur le sel de tétraméthylammonium.

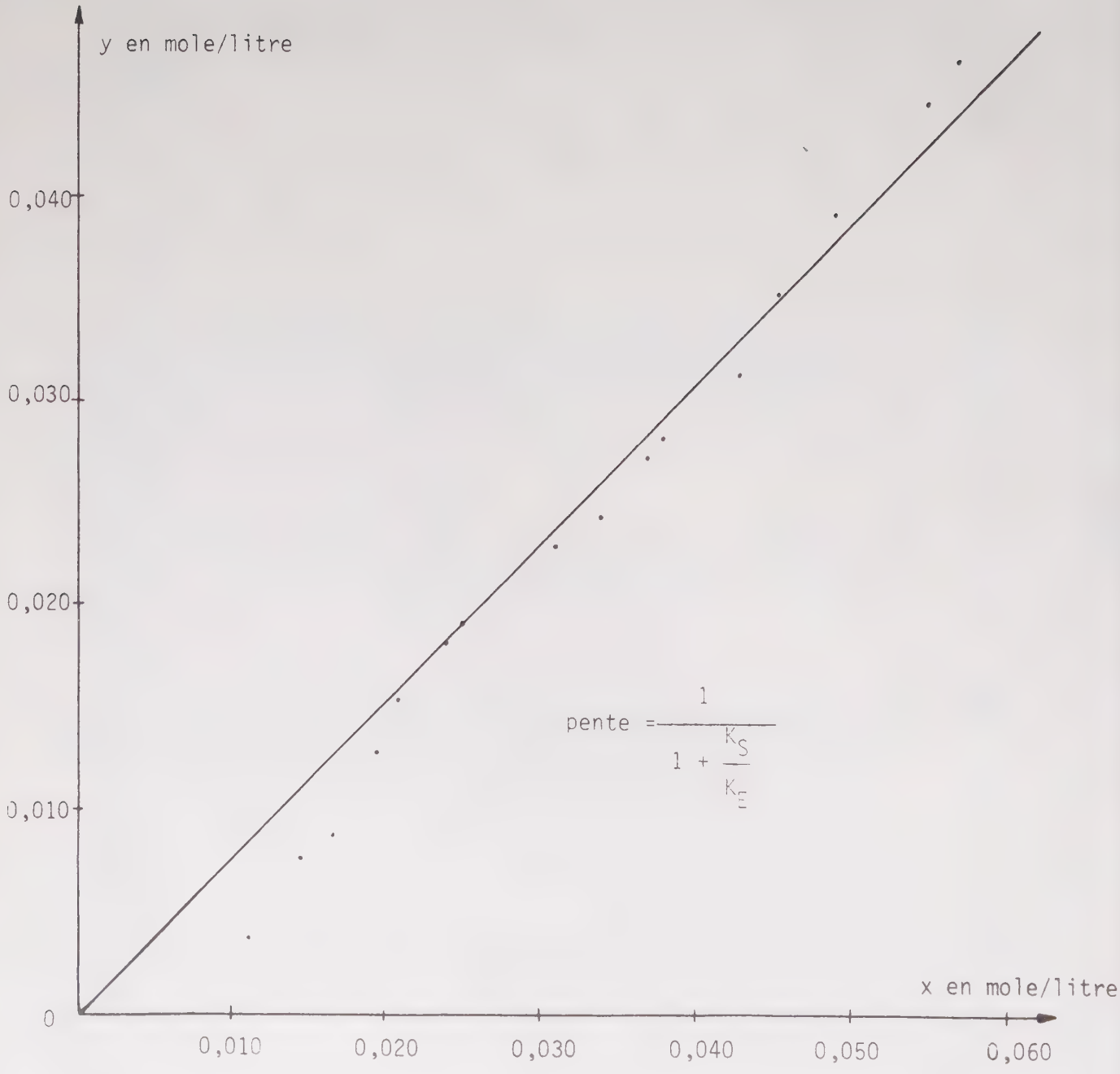

y en mole/litre
0,040
0,030
0,020
0,010
0
x en mole/litre
0,010
0,020
0,030
0,040
0,050
0,060
pente = 1 / (1 + K_S / K_E)

Figure 2

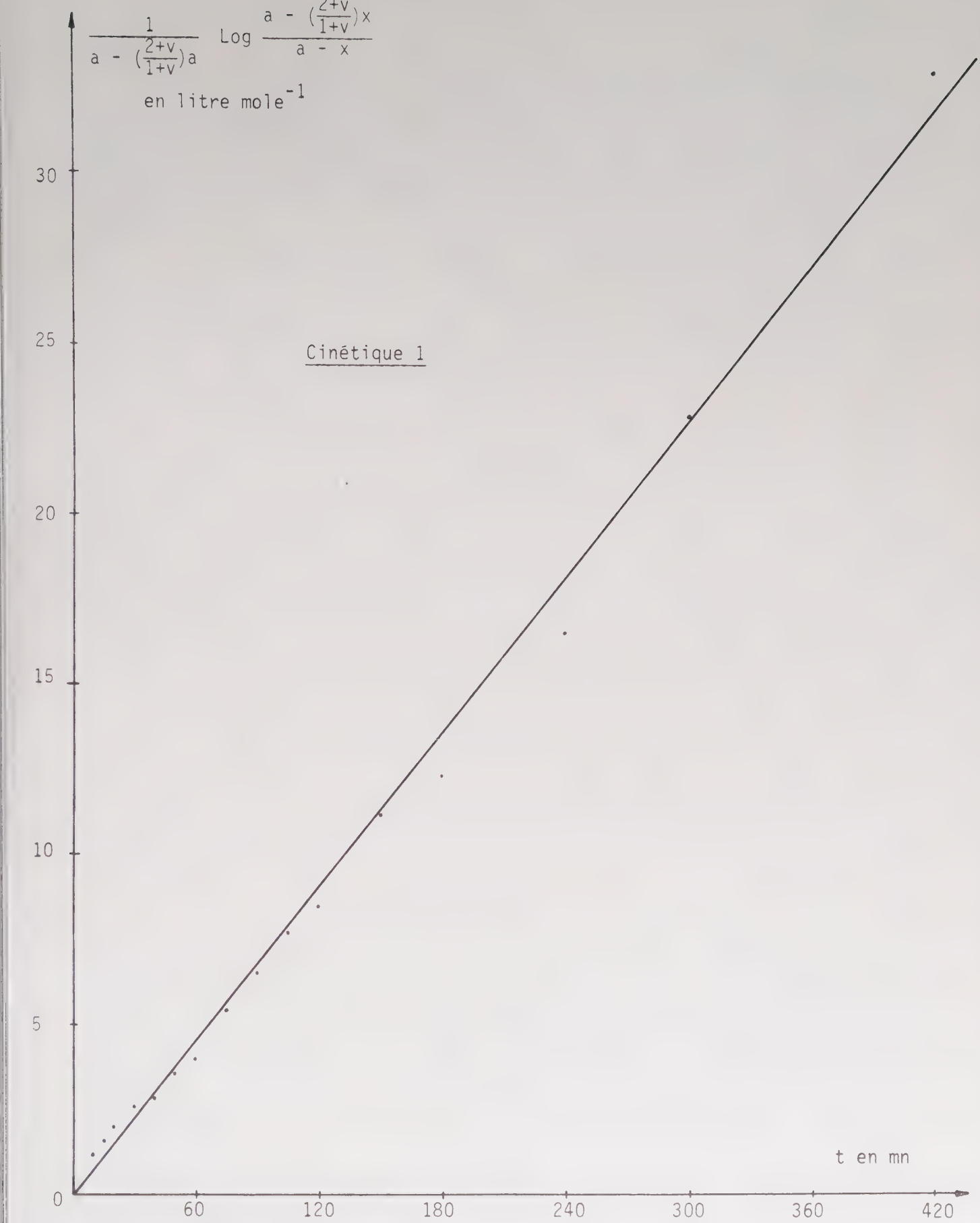


Figure 3 : Détermination de l'ordre 2 de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium (b = 0,1013 M) sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 (a = 0,1013 M) dans l'acétonitrile à 73°C, en tenant compte de l'action de l'acide diméthylphosphorique formé sur le sel de tétraméthylammonium.

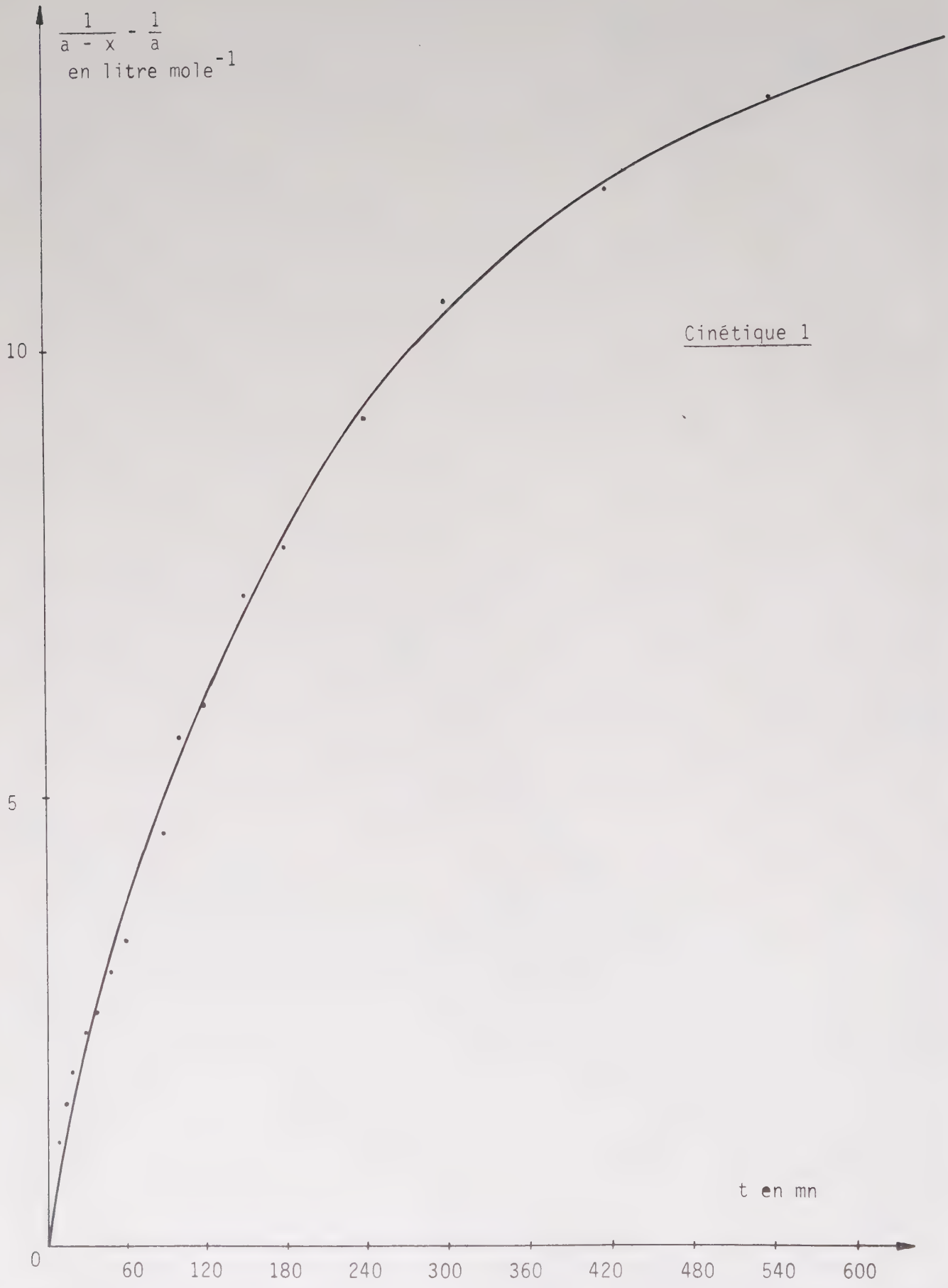


Figure 3 bis: Essai de détermination de l'ordre de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium 0,1 M sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 0,1 M en milieu acétonitrile à 73°.

L'hypothèse de l'action de l'acide diméthylphosphorique formé sur le phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium apparaît donc comme justifiée. L'obtention d'une droite vérifiant l'ordre 2 pour cette réaction réalisée dans les conditions stoechiométriques, est une preuve certaine de cette interaction, car les calculs cinétiques dépendants sont certifiés.

Il semblait logique que cette interaction se manifeste aussi lors de la deuxième étude cinétique effectuée dans le cas où la concentration du sel de tétraméthylammonium est double de celle de la cétone bromée, mais étant donné les quantités mises en oeuvre, cette interaction ne pouvait, dans ce cas, se traduire par une inhibition.

Dans cet exemple :

$$a = 0{,}502\ M \qquad b = 0{,}1006\ M$$

De la même façon que précédemment, la représentation des courbes $y = f(x)$ et $z = f(x)$ devait nous donner la valeur du rapport $\frac{k_S}{k_E}$ par les pentes des droites, droites si ces réactions étaient aussi d'ordre 2.

De la figure 4, on déduit : $\frac{k_S}{k_E} = 0{,}6 = v$

En reprenant l'équation générale :

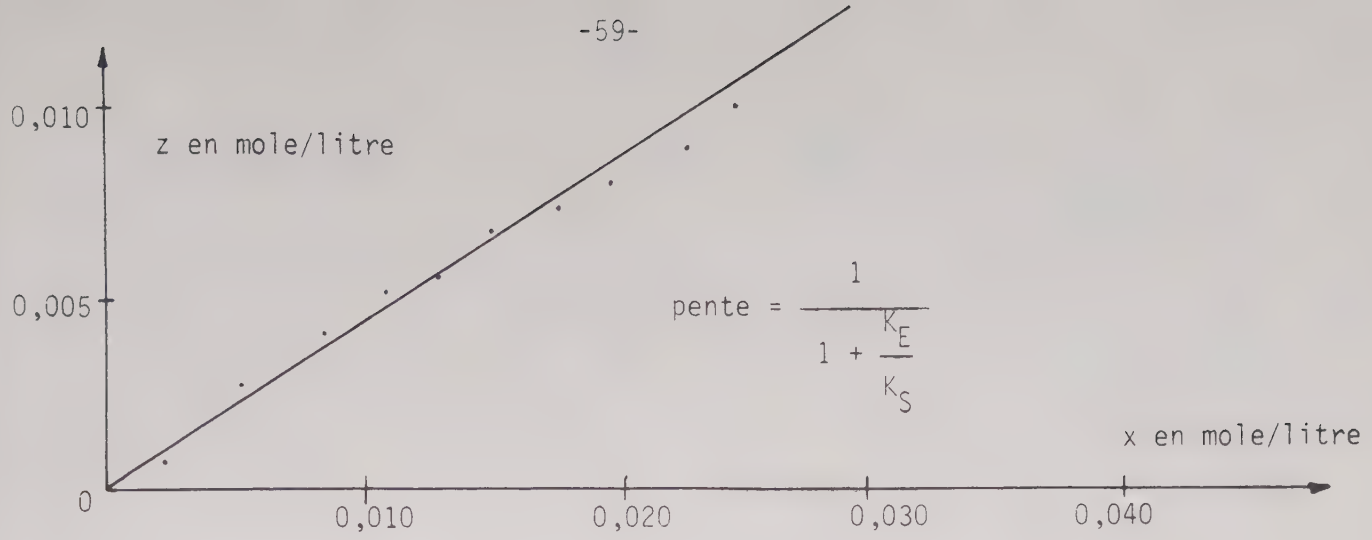
$$\frac{1}{b - (1 + \frac{1}{1+v})\,a} \log \frac{a}{b} \frac{b - (1 + \frac{1}{1+v})\,x}{a - x} = (k_E + k_S)\,t = k_2 t$$

Si on trace la valeur du premier terme, en fonction de t (tableau XII et figure 5) on obtient une droite jusqu'à un temps de réaction de 540 mn correspondant à la disparition de 83,7 % de la cétone bromée, alors que sans faire intervenir cette interaction acide diméthyl phosphorique-anion diméthyl phosphate, la courbe correspondante n'était droite uniquement jusqu'à un temps de 180 mn, correspondant à la réaction de 60 % de la cétone bromée.

TABLEAU XII

t mn	a - x mole/litre	x mole/litre	y mole/litre	z mole/litre	$\frac{1}{b - \frac{2+v}{1+v}a}$	$\text{Log}\frac{a}{b}\frac{b - \frac{2+v}{1+v}x}{a-x}$ litre.mole^{-1}
0	0,0502	0				
10	0,0478	0,0024	0,0017	0,0007		0,04965
20	0,0448	0,0054	0,0028	0,0026		1,1851
30	0,0416	0,0086	0,0045	0,0041		2,0157
40	0,0388	0,0114	0,0062	0,0052		2,8427
50	0,0369	0,0133	0,0078	0,0055		3,4665
60	0,0349	0,0153	0,0085	0,0068		4,1877
75	0,0321	0,0181	0,0108	0,0073		5,3287
90	0,0295	0,0207	0,0128	0,0079		6,5544
105	0,0273	0,0229	0,0141	0,0088		7,7485
120	0,0251	0,0251	0,0151	0,0100		9,1209
150	0,0225	0,0277	0,0176	0,0101		11,0368
180	0,0198	0,0304	0,0196	0,0108		13,4786
240	0,0162	0,0340	0,0227	0,0113		17,8227
300	0,0134	0,0368	0,0257	0,0111		22,6707
420	0,0109	0,0393	0,0293	0,0100		29,1825
540	0,0082	0,0420	0,0316	0,0104		42,1841
720	0,0054	0,0448	0,0344	0,0104		85,4213

Essai de détermination de l'ordre 2 de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium (b = 0,1006) sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 (a = 0,0502) dans l'acétonitrile à 73°C , en tenant compte de l'action de l'acide diméthylphosphorique formé sur le sel de tétraméthylammonium.


0,010
z en mole/litre
0,005
pente = 1 / (1 + K_E/K_S)
x en mole/litre
0
0,010
0,020
0,030
0,040

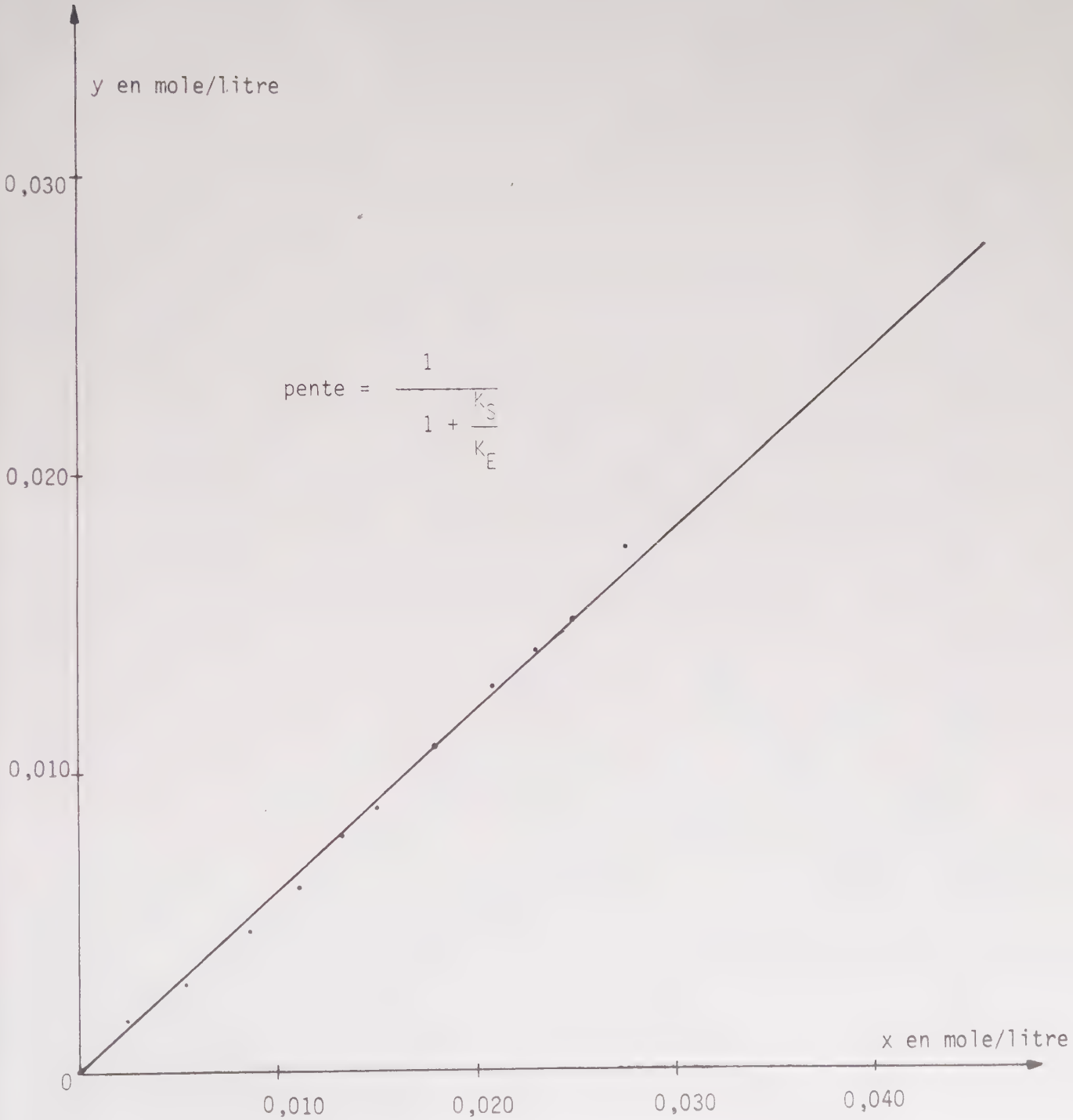

y en mole/litre
0,030
pente = 1 / (1 + K_S/K_E)
0,020
0,010
x en mole/litre
0
0,010
0,020
0,030
0,040

Figure 4

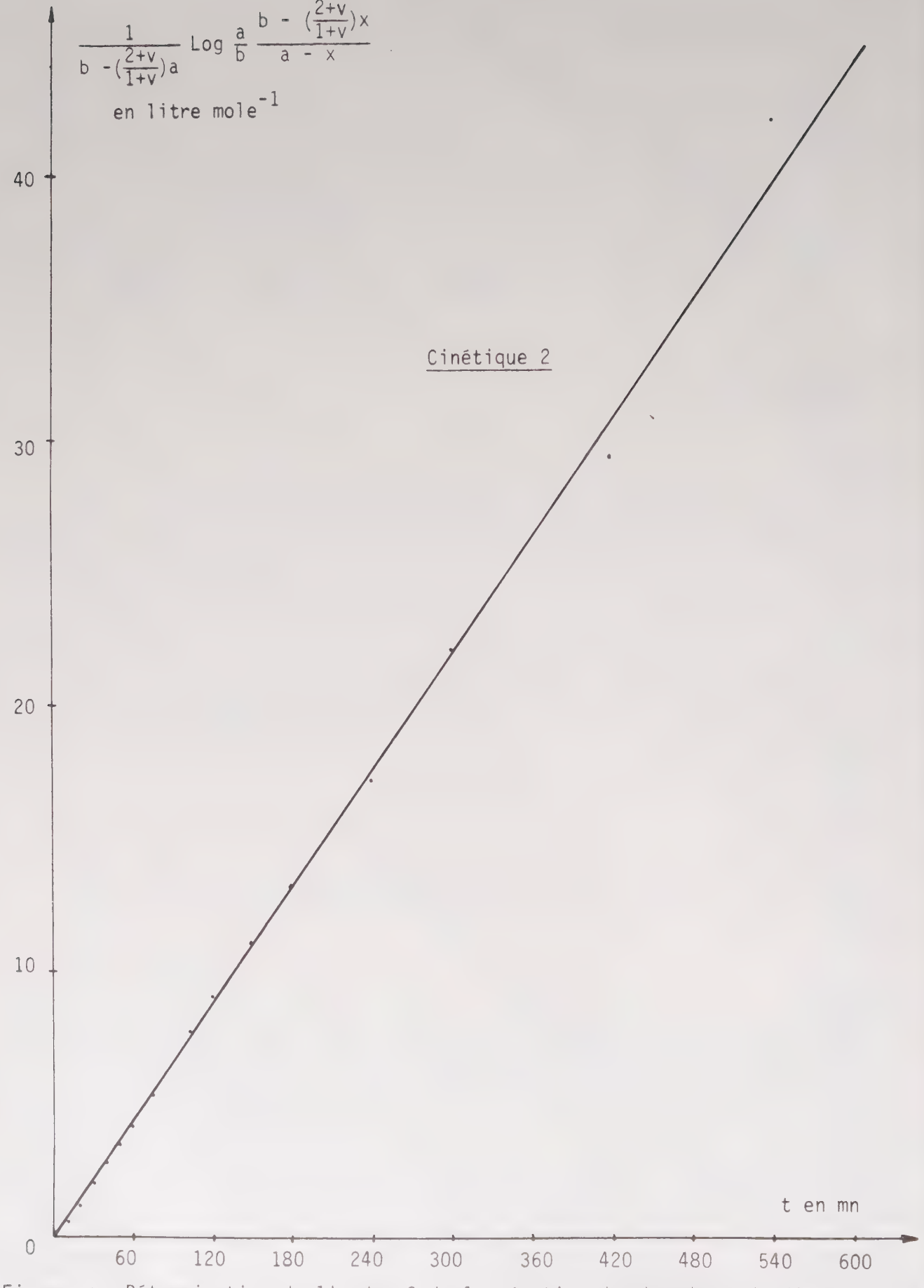


Figure 5 : Détermination de l'ordre 2 de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium (b = 0,1006 M) sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 (a = 0,0502 M) en milieu acétonitrile à 73°, en tenant compte de l'action de l'acide diméthylphosphorique formé sur le sel de tétraméthylammonium.

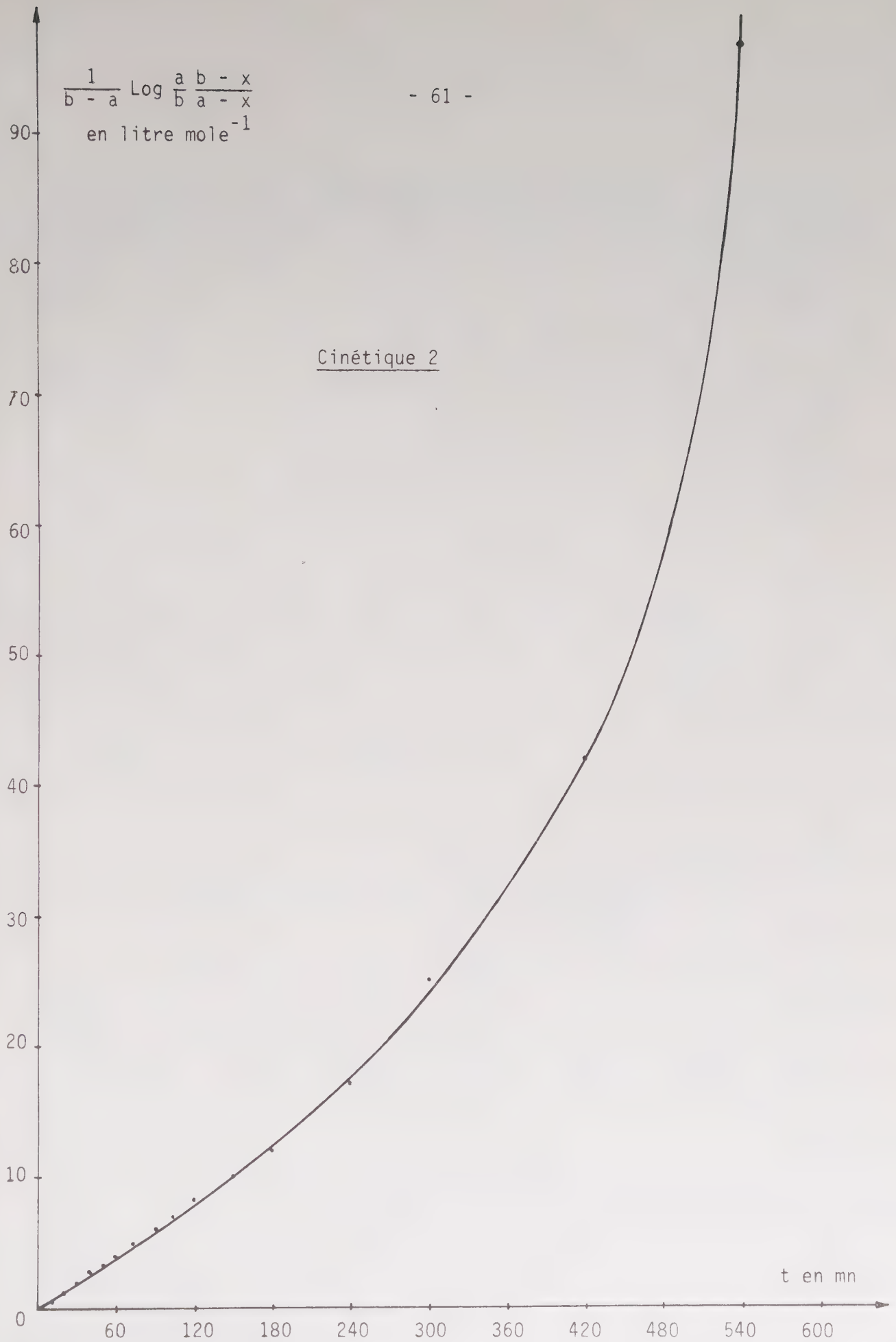


Figure 5 bis: Essai de détermination de l'ordre de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium (b = 0,1006 M) sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 (a = 0,0502 M) en milieu acétonitrile à 73°.

La pente de cette droite correspond à la constante de vitesse générale de cette réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, et déterminée par la méthode des moindres carrés, elle vaut

$$k_2 = 0,074 \text{ l.mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$$

Le facteur v permet de connaître les constantes de vitesse des réactions concurrentes,

$$k_E = 0,046 \text{ l.mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$$

$$k_S = 0,028 \text{ l.mole}^{-1} \text{ mn}^{-1}$$

Avant de commenter ces résultats, il serait peut-être plus commode de les rassembler dans un tableau, ceci facilitant la comparaison des différentes cinétiques.

TABLEAU XIII

Cinétiques	t	solvant	k_2	k_E	k_S	% élim.	% subst.
1 (95)	73°C	CH_3CN	-	-	-	47,2	10,6
1 revu	"	"	0,074	0,057	0,011		
2 (95)	73°C	CH_3CN	0,058	0,034	0,022	68,4	20,9
2 revu	"	"	0,074	0,046	0,028		
avec le bromo -2 pentane	73°C	CH_3CN					
1 (97	"	"	0,029	0,013	0,015	22	30
2	"	"	0,028	0,009	0,019	22	43

Cette interaction de l'acide diméthyl phosphorique, qui se traduit par une inhibition de la réaction dans le cas de la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, ne se manifeste pas dans le cas du bromo-2 pentane (97). Cela s'explique facilement en regardant les pourcentages d'élimination et de substitution obtenus dans cette réaction. Au bout de douze heures, le taux global de ces deux réactions atteint la valeur de 52 % avec des quantités équimoléculaires de réactifs et de 65 % avec la concentration de l'un le double de celle de l'autre. On calcule donc, qu'à ce stade de la réaction, la quantité d'acide diméthyl phosphorique libéré n'égale encore que la moitié de celle du sel d'ammonium n'ayant pas réagi. Il faudrait donc arriver en fin de réaction, lorsque 80 % du bromo-2 pentane aurait disparu pour observer une inhibition.

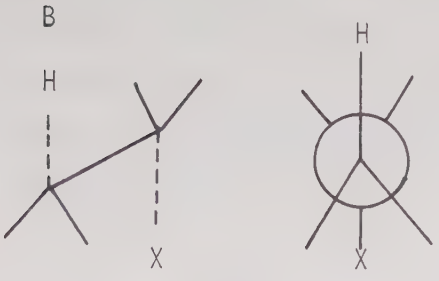
Maintenant que nous avons mis en évidence ce phénomène d'interaction acide diméthyl phosphorique - anion diméthyl phosphate, qui nous a par la suite, permis de connaître l'ordre de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, nous allons essayer d'utiliser au maximum ces résultats pour élaborer un mécanisme à cette réaction.

3) Elaboration du mécanisme de la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur les cétones halogénées.

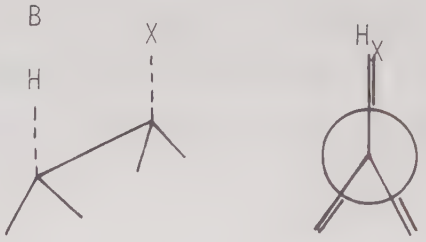
De nombreux travaux sur les mécanismes d'élimination E_2 ont été réalisés jusqu'à ce jour et les plus récents ont modifié d'une manière assez sensible les concepts concernant ce sujet. Pour une connaissance générale de ces "recherches", nous renvoyons à W.H. SAUNDERS et A.F. COCKERILL (98), mais nous rappelerons brièvement les différentes étapes à définir avant de proposer un mécanisme.

La première étape consiste à déduire à partir de résultats expérimentaux, la stéréochimie dynamique de la réaction, c'est-à-dire l'attaque du réactif sur le substrat. Il existe deux cas extrêmes pour "l'arrachement" du groupe partant et de l'hydrogène en β, le processus anti-périplanaire avec départ de chaque côté opposé de la molécule ou le processus syn-périplanaire

avec départ du groupe partant et de H_β du même côté. Les schémas suivants expliquent plus simplement, ces deux processus stéréochimiques :



ANTI.



SYN.

Différentes méthodes d'études sont offertes pour distinguer quel est le processus en jeu dans la réaction d'élimination, soit à partir de composés cycliques où la position du groupe partant est déterminée ainsi que la rotation restreinte, soit à partir de composés linéaires diastéréoisomères, etc. La structure de la cétone bromée étudiée ne permet pas de connaître si elle conduit à la cétone éthylénique correspondante par un processus syn ou anti. Mais de tous les exemples de réactions E_2 décrites dans la littérature, on distingue une nette préférence pour le procédé anti. Et pour la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, substrat aliphatique à faible chaîne linéaire, il est difficile de se prononcer, car si la base relativement faible et le bon groupe partant favorisent l'élimination anti, l'acétonitrile, solvant peu ionisant provoque la syn (99 - 101).

En second lieu, il convient de préciser les orientations de cette réaction d'élimination E_2, c'est-à-dire la position préférée de la double liaison lorsqu'il y a possibilité de formation de deux sortes de composés oléfine de Saytzeff et oléfine de Hoffmann. Avec la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, il n'existe qu'une seule sorte de composé d'élimination. Alors que le rapport de ces deux composés reflète généralement le caractère syn ou anti de la stéréochimie de la réaction, dans cette étape, nous n'obtenons aucun élément nouveau permettant l'approche du mécanisme.

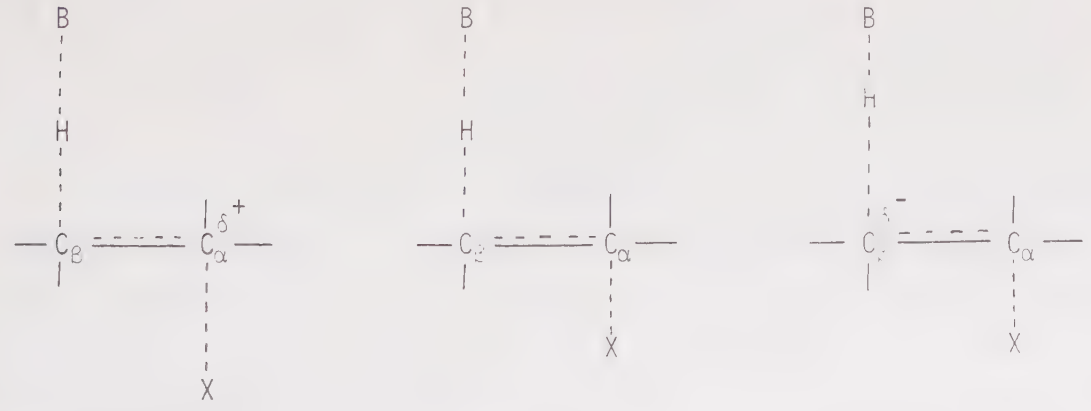
La troisième étape à approfondir concerne l'état de transition. Diverses interprétations ont été envisagées et discutées au niveau de l'attaque anti. Celles-ci sont basées sur la théorie de l'état de transition variable, signifiant que les procédés permettant l'équilibre et le temps de faire et de briser une liaison peuvent varier avec la structure du réactif et les conditions de réactions, même quand le mécanisme reste un simple procédé E_2 à une étape sans aucun intermédiaire détectable.

Dans l'état de transition sont impliquées

- la coupure carbone - groupe partant
- la formation C - C double liaison
- la coupure C - H
- la formation liaison base - H

L'idée générale se dégageant de cette théorie, est que les états de transition pour différentes réactions E_2 peuvent avoir différentes distributions d'électrons, et positions d'atomeset ont pour conséquence de répondre différemment aux effets électroniques et stériques.

Rappelons succinctement les diverses interprétations de l'état de transition. J.F. BUNNET fut le premier à appliquer cette théorie de l'état de transition variable à une large échelle de composés, prédisant ainsi l'influence sur le taux de la réaction, de nombreuses modifications dans la structure du substrat et des conditions de réactions. Il propose un état de transition dans lequelles liaisons C- groupe partant et C - X sont étirées de la même manière, et qui évolue entre deux formes appelées "paene carbonium" et "paene carbanion", (102, 103) clairement explicitées par le schéma suivant :

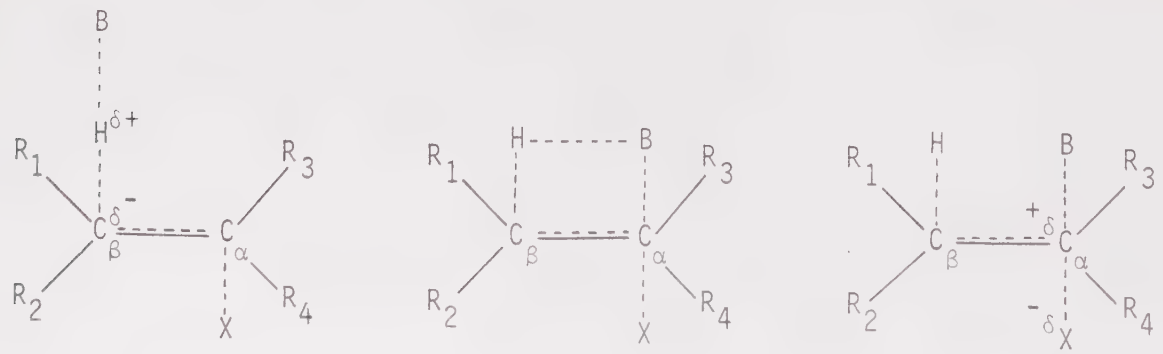


paene carbonium central paene carbanion

Une autre possibilité de variation de la structure de l'état de transition est que l'étendue de la rupture des liaisons C - X et C - H peut varier synchroniquement, donnant ainsi différents degrés du caractère double liaison même pour l'état de transition central. A cette fin, J. SICHER et coll. (104) utilisent un diagramme permettant de déterminer tous les cas possibles, en portant C - H et C - X en abscisses et ordonnées.

A la suite du fait observé, que des bases normalement considérées comme faibles, telles que les ions halogénures dans des solvants dipolaires aprotiques, ou des ions thiolates dans des solvants alcooliques, sont très efficaces pour provoquer l'élimination à partir de certains substrats, S. WINSTEIN (105) en déduit que non seulement la basicité du réactif intervient dans le taux d'élimination, mais aussi sa nucléophilicité. Il suggère que les réactions SN_2 et E_2 compétitives peuvent avoir lieu à partir d'un intermédiaire commun, dans lequel le réactif nucléophile est lié à la fois aux carbones α et β. Ce mécanisme "marginal" est ensuite abandonné pour diverses raisons, mais l'idée que l'élimination peut impliquer l'interaction de la base avec le carbone α est retenue. Par la suite, S. WINSTEIN a approfondi ce mécanisme en collaboration avec A.J. PARKER (106 - 108).

Les réactions d'éliminations β bimoléculaires passeraient alors par une suite d'états de transition intermédiaires entre deux formes extrêmes E_2C et E_2H, E_2C signifiant attaque sur l'hydrogène fixé au carbone et E_2H attaque sur le carbone α lié au groupe partant X. Cette suite d'états de transition est schématisée de la façon suivante :



E_2H E_2C

Les bases fortes comme les hydroxydes, les alcoolates ou les acétates attaquent principalement l'atome d'hydrogène β pour donner un état de transition E_2H tandis que les bons nucléophiles comme les halogénures et les thiolates donnent des réactions d'élimination mieux représentées par E_2C. Le fait que le taux d'élimination dépende quantitativement de la C-nucléophilicité des réactifs et qualitativement de leur habileté à former des liaisons hydrogène suggère à A.J. PARKER que ces réactions ont lieu à partir d'un intermédiaire commun à E_2C et E_2H.

Il nous fallait choisir, entre ces deux principaux "spectrum" d'états de transition, lequel serait le plus en accord avec les résultats expérimentaux obtenus par étude cinétique de la réaction du P.D.T.A. sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, soit le paene carbonium -paene carbanion, soit E_2C - E_2H. Jusqu'à présent, lors de l'étude de réactifs nucléophiles conduisant aux réactions compétitives élimination - substitution, seul un mécanisme expliquant la première était proposé. On pouvait cependant envisager que le fait de tenir compte des deux réactions mises en jeu soit susceptible de nous apporter des données supplémentaires.

D'après la théorie de l'état de transition (109), l'énergie libre d'une réaction ΔG^*, est reliée à la constante d'équilibre du complexe activé, K^*, elle-même reliée à la constante de vitesse k.

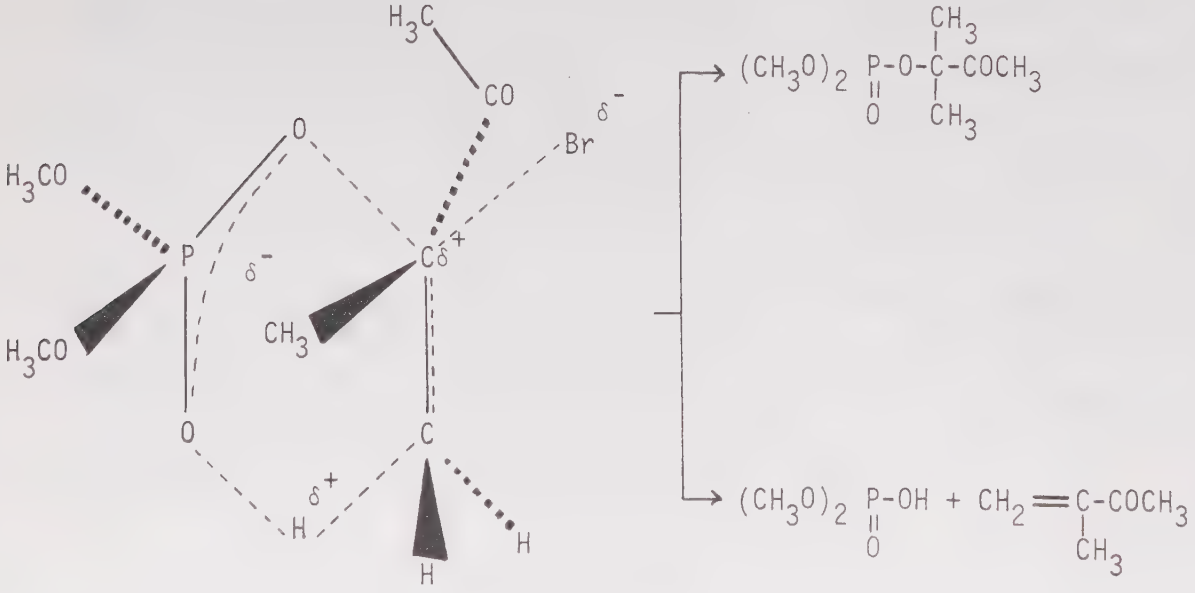
$$\Delta G^* = - 2{,}3\ RT \log K^* \quad \text{avec} \quad K^* = \frac{h}{kT}\ k$$

- h constante de Planck
- k constante de Boltzmann
- T température absolue.

L'examen du tableau XIII rassemblant divers résultats cinétiques obtenus en partant soit de la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 soit du bromo-2 pentane (97) montre que les valeurs des constantes de vitesse k_E et k_S ne sont pas toujours voisines. Dès lors, il est probable que nous ayons affaire à deux états de transition légèrement différents. Cependant, nous ne pensons pas qu'ils soient tels qu'il ne puisse y avoir, dans notre cas, au niveau de l'élimination une interaction du nucléophile sur l'atome de carbone α.

En effet, quand on imagine la réaction au moyen de modèles moléculaires, il est difficile d'admettre que le réactif choisisse délibérément l'un ou l'autre site d'attaque : l'approche du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur le carbone β ne peut se faire sans interaction au niveau du carbone α.

Et quoique, le mécanisme proposé par S. WINSTEIN et J. PARKER (105 - 108) soit, à l'heure actuelle, le sujet de sérieuses controverses (110 - 112) il nous semble être celui qui explicite le mieux l'action du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur les cétones α-halogénées. La délocalisation de la charge anionique entre les deux atomes d'oxygène doit favoriser la formation d'un état de transition intermédiaire à $E_2C - E_2H$, représenté par le schéma suivant et évoluant soit vers la formation de cétophosphate, soit vers la formation de cétone éthylénique :



En conclusion, il faudrait aussi dire un mot au sujet de la compétitivité entre ces deux réactions substitution-élimination. En comparant nos résultats à ceux obtenus avec le bromo-2 pentane (97) nous constatons un effet contraire pour l'évolution de la réaction générale à partir d'un même état de transition, représenté aussi par $E_2C - E_2H$. Il est connu que dans une réaction d'élimination, selon la classe de l'halogénure, le pourcentage de composés éthyléniques augmente dans l'ordre primaire < secondaire < tertiaire,

l'ordre étant à la fois, le résultat du taux augmentant d'élimination et décroissant de substitution. Voici donc la première explication à la supériorité du taux d'élimination sur celui de substitution, dans la bromo-2 méthyl-2 butanone-3 comparée au bromo-2 pentane. La seconde est déduite d'études sur les cétones chlorées (113 - 114). Il apparaît que le groupement CH_3CO stabilise légèrement moins une charge adjacente positive qu'une charge négative dans l'état de transition, ce qui dans notre cas, donne le pas à l'élimination. De plus, l'effet stabilisant du groupement CH_3CO est moindre que celui de l'alcoyl envers la charge positive. S. WINSTEIN et coll. (115) rapportent les effets des substituants sur le taux d'élimination à partir de systèmes acycliques, mais aucun substituant en α, à fonction cétonique, n'est considéré.

Parmi les divers facteurs intervenant dans la réaction d'élimination, nous n'avons pas étudié l'influence du solvant, ni celle de la température, mais il est certain que ceux-ci n'apporteraient pas d'éléments nouveaux importants nécessaires à l'élaboration du mécanisme de la réaction.

Même si certains trouvent que l'interaction de la base avec l'atome C_α est négligeable ou inexistante, et soutiennent que les échanges structurels à l'intérieur du substrat nécessitent seulement une considération de la géométrie et de la distribution électronique dans l'état de transition, il nous semble que la position et la nature ou structure de la base ne soit pas sans importance dans la discussion du mécanisme. Et, à notre avis, ceci permet d'expliquer les qualités particulières du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium, qui ont été exploitées vis-à-vis de cétones α-halogénées, d'aldéhydes α-halogénés (116) et d'halogénures d'alcoyle (97).

PARTIE EXPERIMENTALE

I. REACTIONS D'ELIMINATION

Les cétones bromées suivantes n'ont conduit qu'à la réaction d'élimination et comme celles utilisées dans le premier chapitre, elles ont été préparées par des méthodes antérieurement décrites dans la littérature :

- bromo-2 cyclopentanone (117)
- bromo-2 méthyl-2 cyclohexanone(79)
- dibromo-2,4 diméthyl-2,4 pentanone-3(118)
- dibromo-1,3 cyclohexanone-2(119)

1) ACTION DU PHOSPHATE DE DIMETHYLE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM SUR LES CETONES α-HALOGENEES

cyclopentène-2 one 17

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'une agitation et d'un réfrigérant ascendant, on place une solution de 0,125 mole de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium dans l'acétonitrile anhydre (85 cm^3). A température ambiante, on ajoute 0,1 mole de bromo-2 cyclopentanone soit 16,2 g et on porte à reflux d'acétonitrile pendant une heure 30 mn. Le bromhydrate

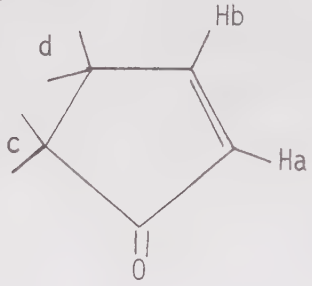
d'ammonium précipite, on le filtre. Du filtrat, on évapore l'acétonitrile et on lave le résidu par 15 cm^3 d'eau afin d'éliminer les traces de bromhydrate d'ammonium qui ont reprécipité. On extrait par 3 x 30 cm^3 d'éther et on sèche la phase éthérée sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther on distille la cyclopenténone :

pds = 4,92 g E_b = 44-46° / 12 mm Hg Rdt = 60 % n_D^{21} = 1,4808

2.4.D.N.P.H.(EtOH) = 169-170°.

Spectre IR : $\nu C = C$ 1710 cm^{-1} , $\nu C = O$ épaulement à 1645 cm^{-1}

Spectre RMN : ($CDCl_3$, 60 MHz)



δ_{Ha} = 7,78 ppm (multiplet)
δ_{Hb} = 6,15 ppm (multiplet)
δ_{Hc} = 2,78 ppm (multiplet)
δ_{Hd} = 2,36 ppm (multiplet)

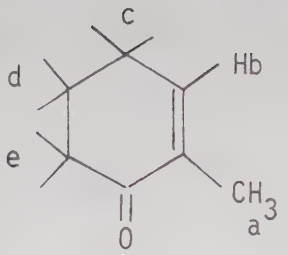
méthyl-2 cyclohexène-2 one-1 19

Mode opératoire identique à 8 à partir de 0,045 mole soit 8,05 g dans l'acétonitrile anhydre. Reflux de deux heures, et extraction à l'éther. Après avoir chassé l'éther, on distille sous vide réduit, On recueille une seule fraction :

pds = 3,05 g E_b = 65° / 15 mm Hg Rdt = 62 % n_D^{21} = 1,4837

Spectre IR : $\nu C = O$ 1660 cm^{-1} , $\nu C = C$ difficilement distincte de $\nu C = O$

Spectre RMN : (CCl_4, 60 MHz)



δ_{Ha} = 1,69 ppm (doublet)

δ_{Hb} = 6,59 ppm (multiplet)

$\delta_{Hc,He}$ = 2,33 ppm (massif)

δ_{Hd} = 1,95 ppm (massif)

2) ACTION DU PHOSPHATE DE DIMETHYLE ET DE TETRAMETHYLAMMONIUM SUR LES CETONES α,α'-DIHALOGENEES

diméthyl-2,4 pentadiène-1,4 one-3 21

On porte à l'autoclave pendant cinq heures à 120° une solution de 0,05 mole soit 13,6 g de dibromo-2,4 diméthyl-2,4 pentanone-3 et de 0,15 mole soit 30 g de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium dans l'éther anhydre. Après refroidissement, on filtre le bromhydrate de tétraméthylammonium qui a précipité.

Du filtrat, on évapore l'éther et on distille le résidu :

pds = 2 g E_b = 74-76° / 110 mm Hg Rdt = 38 % n_D^{21} = 1,4480

Les résidus de distillation se composent de la cétone dibromée de départ , principalement.

diméthyl-2,4 pentadiène-1,4 one-3 21

Dans un tricol de 250 cm^3, muni d'une agitation, d'une ampoule isobare et d'une petite colonne à distiller, l'on place 0,15 mole soit 30 g de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium dans 30 cm^3 d'hexaméthylphosphorotriamide. On provoque un vide d'environ 25 mm Hg dans l'appareillage et on ajoute goutte à goutte 0,05 mole soit 13,6g de dibromo-2,4 diméthyl-2,4 pentanone-3, en réglant le chauffage du mélange (au bain d'huile) de façon à distiller la cétone biéthylénique formée. On peut aussi afin d'éviter des pertes de produit, placer un piège plongeant dans l'air liquide, à la suite de l'appa-

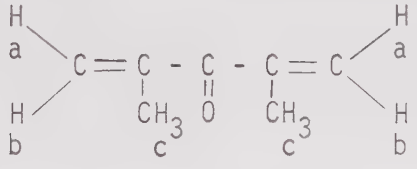
reil à distiller. La distillation s'arrête lorsque le bain d'huile a atteint la température approximative de 160°. Le produit recueilli est alors redistillé.

pds = 2,67 g E_b = 75° / 115 mm Hg Rdt = 48 % n_D^{21} = 1,4480

2.4.D.N.P.H. = 147° (litt. 134 et 200°)

Spectre IR : $\nu C = O$ 1645 cm^{-1}, $\nu C = C$ 1615 cm^{-1}

Spectre RMN : (CCl_4, 60 MHz)



δ_{Hc} = 1,87 ppm (singulet)

$\delta_{Ha,b}$ = 5,67 ppm (doublet)

phénol 22

Mode opératoire identique à celui de 14 et 18c à partir de 0,04 mole soit 10,2 g de dibromo-1,3 cyclohexanone-2 dans l'acétonitrile anhydre. Chauffage à l'autoclave quatre heures à 125°.

L'eau de lavage a un pH acide (2). Après évaporation du chloroforme, on distille sous vide réduit :

pds = 2,2 g E_b = 95-98° / 12 mm Hg Rdt = 59 %

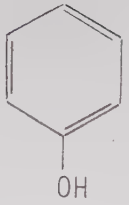
Spectre IR :

ν_{OH} = 3300 cm^{-1}

vibrations du noyau benzénique $\nu C - H$ 3010 cm^{-1} , $\delta C - H$ 1590 et 1480 cm^{-1}

$\gamma C - H$ 755 cm^{-1}

Spectre RMN : ($CDCl_3$, 60 MHz)



δ_H noyau benzénique = massif à 7 ppm

$\delta_{H_{OH}}$ = 6,34 ppm (singulet)

II. HYPOTHESE D'ELIMINATION PYROLYTIQUE

Pour les mesures de concentrations des composés par chromatographie en phase gazeuse, se reporter au paragraphe III de cette partie expérimentale

- expérience avec l'α-bromocyclohexanone

Trois solutions identiques d'α-bromocyclohexanone et de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium dans l'acétonitrile sont soumises à des conditions opératoires différentes. En fin de manipulation, on dose par chromatographie en phase gazeuse les pourcentages d'α-bromocyclohexanone ayant réagi et les pourcentages de cyclohexénone formée.

Les conditions chromatographiques utilisées sont les suivantes :

θ colonne	= 130°
θ injecteur	= 270°
débit d'azote	= 30 cm^3/mn
quantité injectée	= 0,5 µl
vitesse de déroulement du papier	= 50 mm/mn

Des étalonnages sont réalisés auparavant pour déterminer les constantes de proportionnalité :

$$\frac{K_{\alpha\text{-bromo cyclohexanone}}}{K_{\text{étalon (cyclopentanone)}}} = 0,929 \qquad \frac{K_{\text{cyclohexénone}}}{K_{\text{étalon (cyclopentanone)}}} = 0,806$$

Dans une fiole jaugée de 100 cm^3, on prépare une solution de 0,05 mole de bromocyclohexanone soit 8,85 g dans l'acétonitrile. On ajoute à cette solution 4 g de cyclopentanone qui joue le rôle d'étalon.

On prend trois fois 30 cm^3 de cette solution et à chacune d'elle on ajoute 0,015 mole de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium soit 3 g dans environ 40 cm^3 d'acétonitrile.

Chaque mélange est chauffé sous différentes conditions :

- 2 h reflux d'acétonitrile
- autoclave : 1 h 30 mn à 120°
- autoclave : 2 h à 150°

A la fin de chaque expérience, on détermine à l'aide des relations entre le rapport des masses et des surfaces les pourcentages de cétones présentes dans le mélange.

- expérience avec la bromo-2 méthyl-2 butanone-3

Les conditions chromatographiques sont identiques à celles utilisées pour la deuxième étude cinétique dans l'acétonitrile ainsi que les concentrations en cétone bromée et en phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium.

Le mélange réactionnel suivant est suivi par chromatographie en phase gazeuse pendant douze heures :

Dans 100 cm^3 d'acétonitrile

- 2,0123 g de sel (0,101 M)
- 0,8362 g de cétone bromée (0,0505 M)
- 0,4479 g d'étalon (méthyl isobutyl cétone)
- 0,8235 g de cétophosphate (0,0392 M)

Le phosphate de diméthyl-1,1 oxo-2 propyle et de diméthyle est ajouté à la solution de cétone bromée et de méthyl isobutyl cétone dans l'acétonitrile avant l'étude chromatographique.

III - ETUDES CINETIQUES PAR MESURES CHROMATOGRAPHIQUES EN PHASE GAZEUSE

APPAREILLAGE ET CONDITIONS CHROMATOGRAPHIQUES

L'appareillage chromatographique décrit dans la partie expérimentale relative au premier chapître est utilisé. On lui ajoute un appareil enregistreur SEFRAM qui trace les différents pics des solutions injectées.

On utilise la même colonne que pour l'analyse qualitative des réactions du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur différentes cétones α-halogénées.
Rappelons ses caractéristiques :

- 3 m de long, diamètre 3 mm
- phase fixe : chromosorb W-80-100 mesh
- phase stationnaire : silicone SE 30.

Les conditions chromatographiques choisies sont les suivantes :
- pour étude cinétique dans l'acétonitrile
  - θ colonne = 90°
  - θ injecteur = 190°
  - sensibilité = 1/256
  - débit d'azote = 25 cm^3/mn.
- pour étude cinétique dans le diméthylsulfoxyde
  - θ colonne = 105°C
  - θ injecteur = 240°C.

La quantité injectée est d'environ 0,40 µl avec une seringue de 1 µl.

L'enregistrement est réalisé avec une vitesse de déroulement du papier de 50 mm/mn.

MESURE DE LA SURFACE D'UN PIC

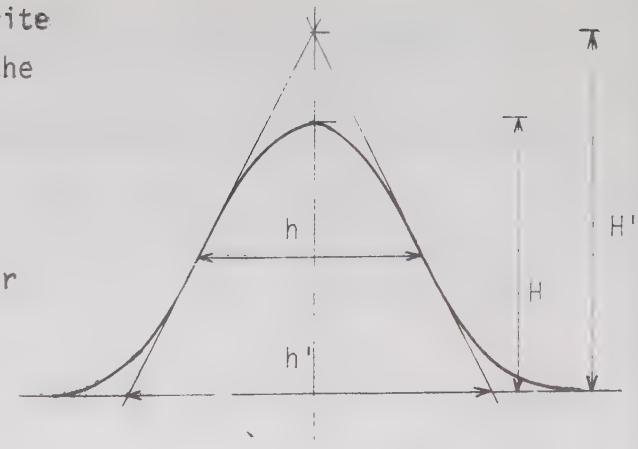
Ne disposant pas d'intégrateur, nous avons utilisé une méthode un peu moins précise pour la détermination de la surface d'un pic, la méthode géométrique.

Dans le cas où la courbe décrite ressemble à une courbe de Gauss, on approche de la surface théorique en multipliant sa hauteur H par sa largeur à mi-hauteur :

$$S = H \cdot h$$

ou encore la demi-hauteur H' par la largeur de base h' définie par les tangentes aux points d'inflexion :

$$S = \frac{H'}{2} \cdot h'$$



De même lorsque les différents pics obtenus ne se rapprochent pas descourbes de Gauss, nous avons utilisé ces relations pour déterminer les surfaces. Généralement les deux valeurs concordent, ou sinon nous prenons la valeur moyenne.

PRINCIPE DE MESURE DES CONCENTRATIONS PAR LA METHODE DE L'ETALON INTERNE

Nous savons que la masse de substance éluée est liée à la surface du pic correspondant par la relation :

$$M_i = K_i \, S_i$$

M étant la masse de la substance i ayant traversé le détecteur, S_i la surface du pic et K_i un facteur de proportionnalité, tenant compte en particulier de la sensibilité propre du détecteur vis-à-vis du constituant considéré et de la sensibilité du dispositif enregistreur.

Le problème est donc de déterminer les différents coëfficients de proportionnalité pour les diverses substances éluées, et comme généralement on ne connaît pas de manière précise la quantité injectée, nous avons utilisé la méthode de l'étalon interne pour la mesure des concentrations ou des masses.

Cette méthode ne nous permet pas de déterminer la quantité d'une certaine substance contenue dans la quantité injectée, mais sa masse ou sa concentration dans une certaine solution.

Le principe en est le suivant :

Soit un mélange homogène de deux composés A et E dans un solvant S et n'interférant pas entre eux. Si l'on injecte une quantité inconnue de cette solution, l'on a :

$$\text{(relation 1)} \quad \left(\frac{\text{Masse A}}{\text{Masse E}}\right)_{\text{solvant S}} = \frac{K_A}{K_E} \cdot \frac{\text{Surface A}}{\text{Surface E}} \quad \text{on pose} \quad K_1 = \frac{K_A}{K_E}$$

Si l'on veut suivre la variation du produit A dans un certain mélange réactionnel, on choisit un composé E appelé étalon n'intervenant pas dans la réaction et dont on connaît la masse, qui ne doit pas varier en cours de réaction.

Il ne nous reste plus qu'à déterminer $\frac{K_A}{K_E}$, afin de connaître la masse totale du produit A contenu dans le mélange, quelle que soit la quantité injectée.

Détermination du coefficient $\frac{K_A}{K_E}$

Afin de diminuer les erreurs de pesée, on opère de la façon suivante : on réalise des solutions titrées de A et des solutions titrées de E à partir desquelles on prépare des solutions titrées de mélange A et E en prenant divers volumes des solutions précédentes, et on trace la courbe correspondant à l'équation :

$$\text{(relation 2)} \quad \frac{\text{Surface A}}{\text{Surface E}} = K_2 \quad \frac{\text{Volume A}}{\text{Volume E}} \quad \left(\frac{V_A}{V_E} = 1 \; ; \; 0{,}8 \; ; \; 0{,}6 \; ; \; \ldots\right)$$

Les solutions de A et E étant titrées, on connaît théoriquement

$$\text{(relation 3)} \quad \frac{\text{Masse A}}{\text{Masse E}} = K_3 \quad \frac{\text{Volume A}}{\text{Volume E}}$$

En combinant les relations 2 et 3, on obtient :

(relation 4) $$\left(\frac{\text{Masse A}}{\text{Masse E}}\right)_{\text{solvant S}} = \frac{K_3}{K_2} \cdot \frac{\text{Surface A}}{\text{Surface E}}$$

K_3 est connu à partir des pesées, et K_2 est déterminé graphiquement.

Si on étudie un mélange de 3 composés A,B et E dans un solvant S et n'interférant pas entre eux, on peut écrire :

(relation 5) $$\left(\frac{\text{Masse A}}{\text{Masse E}}\right)_S = \frac{K_A}{K_E} \cdot \frac{\text{Surface A}}{\text{Surface E}}$$

et

(relation 6) $$\left(\frac{\text{Masse B}}{\text{Masse E}}\right)_S = \frac{K_B}{K_E} \cdot \frac{\text{Surface B}}{\text{Surface E}}$$

quelle que soit la quantité injectée.

La masse de E étant toujours invariable, il est possible de déterminer la masse ou la concentration si l'on connaît le volume du mélange de A et de B.

Détermination du coefficient de proportionnalité :

$$\frac{\text{K cétone bromée}}{\text{K méthyl isobutyl cétone}} \qquad \frac{K_{Br}}{K_E}$$

Remarque : Les concentrations des solutions pour l'étalonnage sont supérieures à celles des études cinétiques 0,4 N au lieu de 0,1 N

On prépare :

- solution 1 : 2,0191 g de méthyl isobutyl cétone dans 25 cm^3 de CH_3CN
- solution 2 : 4,9956 de bromo-2 méthyl-2 butanone-3 dans 25 cm^3 CH_3CN

Dans cinq fioles jaugées de 10 cm^3, on prépare cinq solutions titrées du mélange méthyl isobutyl cétone, et bromo-2 méthyl-2 butanone-3 :

- solution a	5 cm^3	solution 1
	5 cm^3	solution 2
- solution b	4 cm^3	solution 1
	5 cm^3	solution 2
- solution c	3 cm^3	solution 1
	5 cm^3	solution 2
- solution d	2 cm^3	solution 1
	5 cm^3	solution 2
- solution e	1 cm^3	solution 1
	5 cm^3	solution 2.

Les solutions a,b,c,d,e sont complétées à 10 cm^3 avec de l'acétonitrile. On analyse quantitativement par chromatographie, les diverses solutions, et le tableau suivant rassemble le rapport des surfaces des pics en fonction du rapport des volumes.

Rapport $\frac{\text{Volume Cétone Br}}{\text{Volume étalon}}$	Rapport $\frac{\text{Surface Cétone Br}}{\text{Surface Etalon}}$	
	méthode des tangentes	méthode de la demi-hauteur
1	1,259	1,182
0,8	0,945	1,011
0,6	0,775	0,712
0,4	0,553	0,504
0,2	0,265	0,250

D'une part, en représentant $\frac{\text{Surface cétone Br}}{\text{Surface étalon}} = f\left(\frac{\text{Volume cétone Br}}{\text{Volume étalon}}\right)$

on obtient une droite dont la pente $K_2 = 1,235$

D'autre part, en mélangeant deux volumes égaux de chacune de ces solutions, on obtient :

(relation 3) $\frac{\text{Masse cétone Br}}{\text{Masse étalon}} = \frac{4,9956}{2,0191} \cdot \frac{\text{Volume cétone Br}}{\text{Volume étalon}} =$

$(= 1)$

$K_3 \cdot \frac{\text{Volume cétone Br}}{\text{Volume étalon}}$

d'où $K_3 = \frac{4,9956}{2,0191} = 2,474$

Le coefficient de proportionnalité $\frac{\text{K cétone bromée}}{\text{K méthyl isobutyl cétone}} = \frac{K_3}{K_2}$

$= 2,003$

On vérifie expérimentalement cette valeur, en préparant d'autres solutions titrées du mélange étalon, bromo-2 méthyl-2 butanone-3 et en s'assurant que la valeur du rapport des surfaces se trouve bien sur la droite représentant :

$$\frac{\text{Masse cétone bromée}}{\text{Masse étalon}} = 2,003 \frac{\text{Surface cétone bromée}}{\text{Surface étalon}}$$

Une fois déterminé le coefficient de proportionnalité $\frac{\text{K cétone Br}}{\text{K étalon}}$, il nous est alors possible de déterminer le nombre de moles de cétone bromée se trouvant dans le mélange réactionnel, ou même la concentration, si l'on connaît le volume de ce mélange, en utilisant la relation,

$$\text{nbre de moles de cétone bromée} = 2,003 \cdot \frac{\text{Masse étalon}}{165} \cdot \frac{\text{Surface cétone bromée}}{\text{Surface cétone étalon}}$$

La masse de l'étalon est connue théoriquement.

Détermination du coefficient de proportionnalité

$$\frac{K \text{ cétone éthylénique}}{K \text{ méthyl isobutyl cétone}} = \frac{K \text{ C eth.}}{K_E}$$

Selon un mode opératoire identique au précédent, on prépare cinq solutions titrées du mélange de méthyl-2 butène-1 one-3 et de méthyl isobutyl cétone dans l'acétonitrile.

- solution 1 : 0,9552 g de méthyl-2 butène-1 one-3 dans 25 ml d'acétonitrile
- solution 2 : 1,1237 g de méthyl isobutyl cétone dans 25 ml d'acétonitrile

A partir de ces deux solutions, on prépare comme précédemment les solutions a,b,c,d,e et on les analyse quantitativement par chromatographie. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau suivant :

Rapport $\frac{\text{Volume cétone éthylénique}}{\text{Volume étalon}}$	Rapport $\frac{\text{Surface cétone éthylénique}}{\text{Surface cétone étalon}}$	
	méthode des tangentes	méthode de la demi-hauteur
1	0,812	0,791
0,8	0,624	0,649
0,6	0,468	0,492
0,4	0,336	0,313
0,2	0,131	0,147

D'une part, en représentant : $\frac{\text{Surface cétone éthylénique}}{\text{Surface cétone étalon}} =$

$$f\left(\frac{\text{Volume cétone éthylénique}}{\text{Volume cétone étalon}}\right)$$

on obtient une droite dont la pente nous donne $K_2 = 0,80$

D'autre part, à partir de la solution titrée du mélange comprenant des volumes égaux de solution 1 et 2, c'est-à-dire solution a, on peut écrire :

$$\frac{\text{Masse cétone éthylénique}}{\text{Masse étalon}} = 0{,}850 \cdot \frac{\text{Volume cétone éthylénique}}{\text{Volume étalon}}$$

$$= 1$$

et de ces 2 relations on déduit :

$$\frac{\text{Masse cétone éthylénique}}{\text{Masse étalon}} = \frac{0{,}850}{0{,}80} \cdot \frac{\text{Surface cétone éthylénique}}{\text{Surface étalon}}$$

d'où $$\frac{\text{K éthylénique}}{\text{K étalon}} = 1{,}062$$

Cette valeur est vérifiée expérimentalement comme précédemment.

Le nombre de moles de cétone éthylénique se trouvant dans le mélange réactionnel peut être déterminé par la relation suivante :

$$= 1{,}062 \cdot \frac{\text{Masse cétone étalon}}{84} \cdot \frac{\text{Surface cétone éthylénique}}{\text{Surface étalon}}$$

Pour les études cinétiques effectuées dans le diméthylsulfoxyde, nous avons employé les coefficients de proportionnalité déterminés dans l'acétonitrile.

MODE OPERATOIRE D'ETUDE CINETIQUE D'UN MELANGE REACTIONNEL

Dans une fiole jaugée de 50 cm^3, on réalise une solution de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium, le mélange étant homogène.

Dans une seconde fiole jaugée de 25 cm^3, on prépare une solution de bromo-2 méthyl-2 butanone-3 et de méthyl isobutyl cétone dans le solvant choisi.

La solution de sel de tétraméthylammonium est versée dans un tricol de 250 cm^3 placé auparavant dans un bain thermostaté et muni d'une agitation.

A un instant très précis, on verse rapidement la solution des deux cétones dans le tricol. On rince les deux fioles avec 25 cm^3 de solvant, que l'on ajoute au mélange réactionnel de façon à ce que le volume final soit de 100 cm^3.

A intervalle de temps irrégulier on prélève par seringue une très faible quantité du mélange réactionnel que l'on dose par chromatographie en utilisant les relations 5 et 6.

Le milieu réactionnel doit être exempt d'humidité, Le fait que le mélange des deux cétones ne soit pas initialement à la température du bain doit provoquer une légère erreur dans les mesures.

Les quantités des différents réactifs utilisés pour les études cinétiques sont rassemblées dans le tableau ci-dessous.

cinétique	phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium		cétone bromée		étalon
	poids	molarité	poids	molarité	poids
1	2,0163 g	0,1013 M	1,6755 g	0,1013 M	0,6502 g
2	2,0036 g	0,1006 M	0,8288 g	0,0502 M	0,3661 g

Deuxième Partie - CHAPITRE I -

OBTENTION DE β-HYDROXY PHOSPHATES

Nous venons de voir dans la première partie de ce travail, les diverses méthodes susceptibles de conduire à la synthèse d'α-cétophosphates. Il nous a paru intéressant de commencer une étude concernant leurs propriétés réactionnelles, la présence du groupement phosphate en α de la fonction carbonyle étant susceptible d'influencer profondément le comportement de ces composés vis-à-vis de certains réactifs. Nous rapporterons d'ailleurs dans un travail ultérieur (120) la réactivité des α-cétophosphates dans divers milieux basiques, étude entreprise par comparaison à l'action des réactifs nucléophiles sur les cétones α-halogénées qui conduit généralement à la transposition de Favorskii (45).

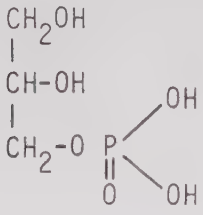
Nous étudierons ici leur passage chimique ou enzymatique aux β-hydroxy phosphates racémiques ou optiquement actifs :

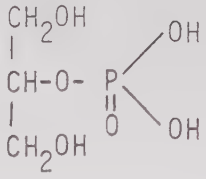
Ces molécules pouvaient notamment servir de modèles simples à l'étude de processus biochimiques plus complexes.

En effet, nombreux sont les composés biologiques comportant une fonction hydroxyle en β d'un groupement phosphate (121). Nous citerons pour mémoire les travaux remarquables de A.R. TODD, D.M. BROWN et leurs

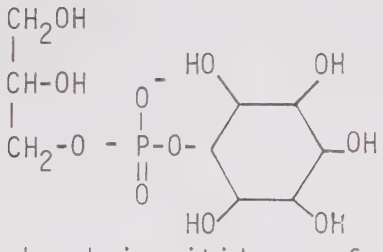
collaborateurs (122-124) concernant l'étude de la structure des acides nucléiques (acides desoxyribonucléiques ADN et acides ribonucléiques ARN).

On connaît également l'importance des dérivés des phosphates de 1- ou 2-glycérol :





appartenant à la série des phospholipides : citons par exemple les expériences réalisées sur le phosphate de glycérol et d'inositol (125,126)

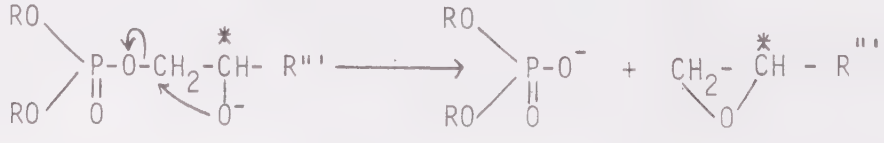


composé relié à la chimie des phosphoinositides se formant naturellement ou encore sur les phospholipides de type lécithine et céphaline (127).

Les résultats expérimentaux obtenus pourraient d'ailleurs être analysés avec plus d'exactitude en tenant compte du concept plus récent de stéréomutation ou migration du phosphoryle, phénomène signalé dans la chimie des phosphates avec une fonction hydroxyle vicinale et que nous ferons intervenir pour interpréter nos résultats.

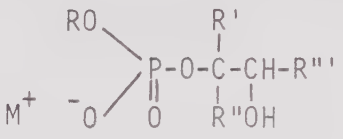
Un autre objectif a également motivé ce travail de recherche. L'obtention de β-hydroxy phosphates optiquement actifs était, semble-t-il, susceptible de donner accès aux oxirannes et aux diols-1,2 optiquement actifs.

On pouvait en effet envisager leur préparation selon les schémas simplifiés :



et

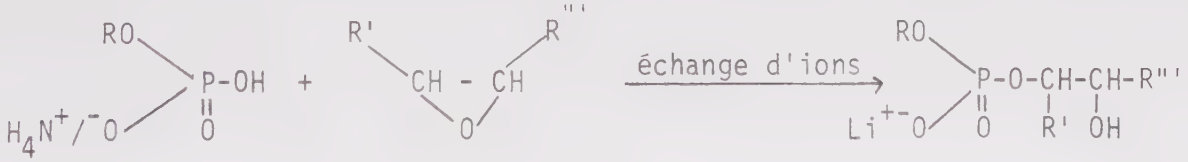
La littérature cite de nombreux cas de préparation de phosphates dont l'un des groupements esters porte une fonction hydroxyle en β de l'atome de phosphore (128), mais le plus souvent, il s'agit de l'obtention de phosphodiesters stabilisés sous forme de leur sel de lithium, baryum, calcium ou cyclohexylammonium :

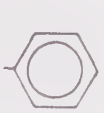


M = Li, $Ba_{1/2}$, $Ca_{1/2}$.

Deux méthodes principales de préparation de ces composés sont généralement utilisées.

La première consiste en la phosphorylation d'époxydes par action du sel d'ammonium de phosphates d'alcoyle ou d'aryle sur les oxydes de propylène ou de butylène en solution aqueuse à pH 8 (129) :

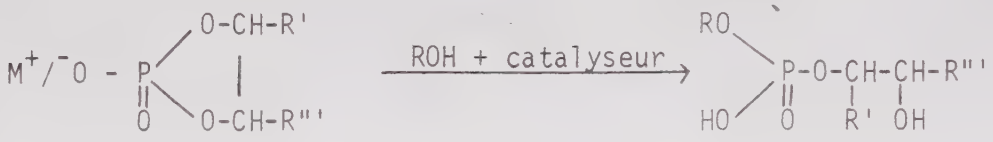


R = Me, C_2H_5, $(CH_3)_2$,  , p.NO_2 phényl R' = H, CH_3

R"' = CH_3

Une variante de cette méthode consiste à chauffer l'époxyde avec le sel de potassium du phosphate d'alcoyle (130) :

A la seconde méthode, se rattachent les différents modes d'ouverture de phosphates pentacycliques. T. UKITA et coll. (131) utilisent l'alcoolyse catalysée par un acide (CF_3COOH, HCl) de ces composés :

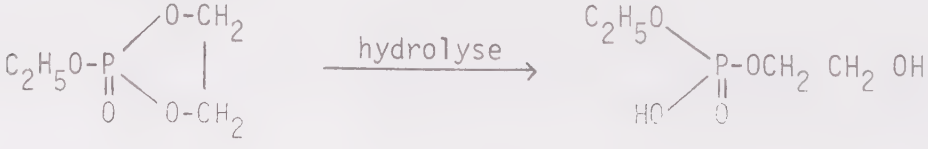


M = Na, NH_4

R = CH_3, C_2H_5, $CH(CH_3)_2$, $C-(CH_3)_3$, $CH_2\ C_6H_5$... etc.

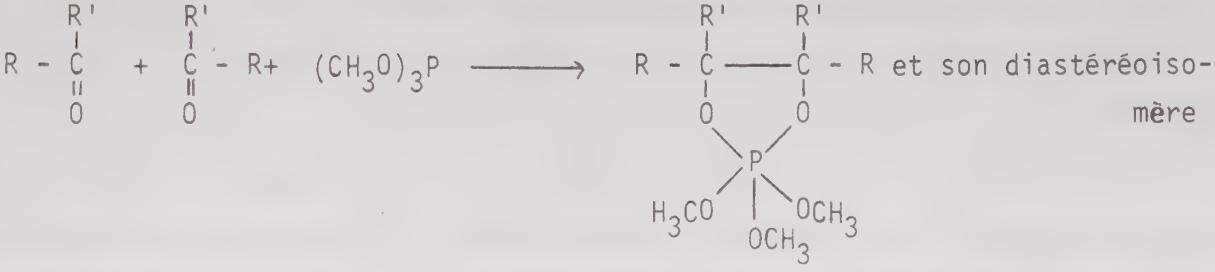
Les radicaux R' et R"' sont très variés. Les alcoolyses de composés cycliques simples, comme celles du dérivé de l'hydrobenzoïne (131a) ou de phosphates cycliques du glycérol-1 ou -2, du propanediol-1,2 (131b) ont été réalisées. Des composés nouveaux ont été synthétisés de cette façon en partant de phosphates cycliques tels que ceux dérivés du catéchol (132) ou du D-L-érythritol, du D-mannitol ou de monoacétone glucose (133,134).

L'hydrolyse instantannée à température ambiante du phosphate cyclique d'éthylène et d'éthyle (135) conduit aussi à la préparation du phosphate d'hydroxy-2 alcoyle correspondant avec un rendement de 56 %.



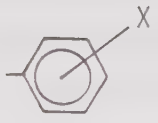
Le seul cas décrit dans la littérature, de préparation de β-hydroxy phosphates (136) existant sous la forme de triesters de l'acide phosphorique, nécessite une longue série de manipulations. Rappelons-en les différentes étapes :

- dans un premier temps, le phosphite de triméthyle réagit avec deux molécules d'un même composé carbonylé pour donner le dioxaphospholane-1,3,2 triméthyl-2,2,2, sans intermédiaire isolable :

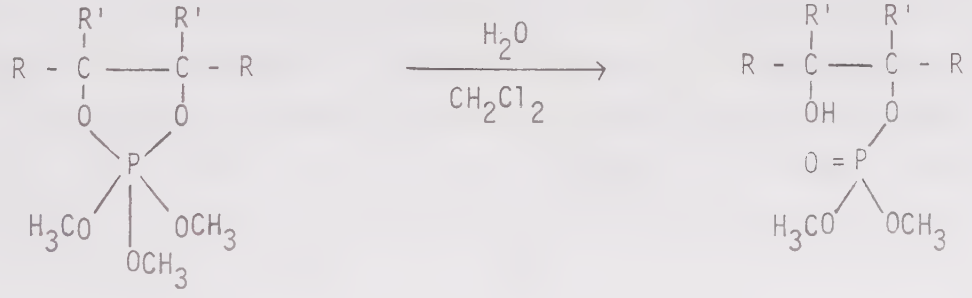


et son diastéréoisomère

R = H

R' = alcoyl,  X = p,o.NO_2

par la suite, une hydrolyse de ce dernier composé, pratiquée dans le chlorure de méthylène conduit au composé tétracoordiné de configuration érythro :



Dans le cas où le produit de condensation du phosphite de triméthyle sur une dicétone réagit avec un autre composé carbonylé, l'intermédiaire du type dioxaphospholane formé conduit par hydrolyse à un β-hydroxy phosphate particulier (137). Si l'on considère la formule ci-dessus, les substituants de ce dernier composé sont les suivants

$R\ (C\text{-}OH) = CH_3\text{-}CO$ $\qquad$ $R\ (C\text{-}OP) = H$

$R' = CH_3$ $\qquad$ $R\ \text{"} = CH_2 = CH$

Par comparaison avec la méthode précédente, la réduction soit chimique soit biologique d'α-cétophosphates apparaissait donc comme une méthode simple de passage aux β-hydroxyphosphates.

Pour obtenir les β-hydroxyphosphates optiquement actifs, plusieurs voies étaient susceptibles d'être empruntées. Sans entrer dans le détail de ces réactions, {on pourra se reporter à diverses mises au point récentes (138-140)}, rappelons les deux méthodes les plus classiques : d'une part, les réductions chimiques qui nécessitent une induction asymétrique, d'autre part, les réductions à partir de systèmes biologiques.

Dans un premier temps, et forts de notre expérience sur la réactivité de molécules organophosphorées vis-à-vis d'entités nucléophiles (21) il nous a paru préférable de nous adresser à la seconde méthode. Les divers organométalliques optiquement actifs susceptibles d'être utilisées pouvaient en effet donner lieu à des réactions secondaires.

Nous avions, semble-t-il, par la présence de groupement ester phosphorique sur nos substrats, un entourage moléculaire prébiologique.

La littérature cite de nombreux cas de réductions de composés carbonylés en alcools optiquement actifs par différents systèmes enzymes-coenzymes extraits de divers tissus comme par exemple le foie ou les ovaires de rats (141, 142,143), ou encore le venin de serpent (144).

Nous avons, quant à nous, utilisé la levure de boulanger, mélange de souches impures de *saccaromyces Cerevisiae*.

Cette réduction appelée aussi phytochimique est connue depuis un long temps. C'est en 1919, que C. NEUBERG et F. NORD (145) firent les premières expériences dans ce domaine, obtenant le (+) butanol-2 avec 25% de pureté optique à partir de la méthyl éthyl cétone :

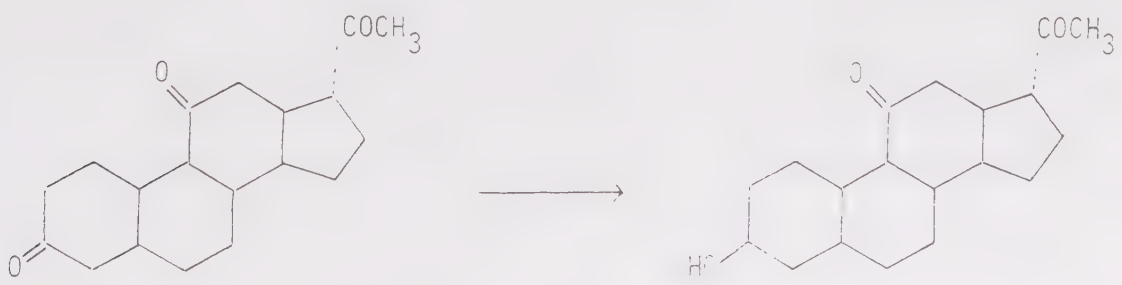
$$CH_3\ CO\ C_2H_5 \xrightarrow{\text{levure}} CH_3\text{-}\overset{*}{\underset{\displaystyle OH}{CH}}\text{-}C_2H_5$$

et peu de temps après, avec E. FARBER (146), ils préparent le plus simple des glycols par réduction de l'acétol. Par la suite, lors de l'étude d'une série de réactions analogues sur différentes hydroxy cétones, P.A. LEVENE et coll. (147) améliorent et mettent au point le procédé de réduction enzymatique.

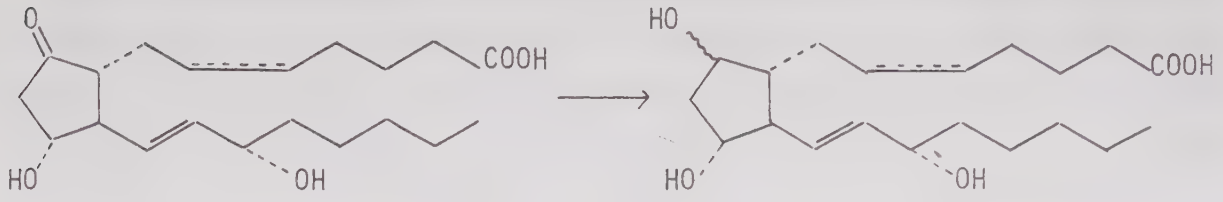
Les travaux sur ce sujet continuèrent (148), mais l'attention était plus portée sur la préparation d'importants dérivés pharmaceutiques (149, 150), que sur le mécanisme de la réaction en lui-même. Les recherches plus récentes dans ce domaine enzymatique sont beaucoup plus orientées vers une étude de la stéréosélectivité de la réaction en fonction des groupements reliés à la fonction cétone et aussi vers la proposition d'un mécanisme en relation avec le procédé transfert d'hydrogène de la réduction chimique. C'est dans ce but que O. CERVINKA et L. HUB (151) ainsi que H.S. MOSHER et coll. (152) réalisèrent leurs travaux sur la réduction enzymatique de simples cétones. Tandis que celles de différents aldéhydes-1-D (153) furent entreprises en vue de comparer les puretés optiques des alcools deutériés obtenus parréduction enzymatique et par réduction purement chimique et aussi en vue de déterminer leurs configurations absolues.

Ce procédé enzymatique a permis à J.P. GUETTE et N. SPASSKY (154) d'isoler, à partir de différentes hydroxy cétones, une série de glycols de haute pureté optique. Par filiation chimique, ces mêmes auteurs déterminent la configuration absolue de certains glycols.

Une autre série de composés où la stéréosélectivité de leur réduction enzymatique atteint un fort pourcentage, est celle des oxostéroïdes (155 à 159). Ainsi la fonction carbonylée à la position 3 du trione-3, 11,20 pregnagne peut-être réduite par la levure de boulanger (159) :



Citons enfin l'une des plus récentes applications de la levure de boulanger comme réducteur de la fonction cétone qui se situe dans la chimie des prostaglandines (160). C'est de cette manière que les composés PGE_1 et PGE_2 ainsi que leurs esters de méthyle conduisent aux alcools correspondants $PGF_{1\alpha}$ et $PGF_{2\alpha}$, par réduction de la cétone en position 9 :



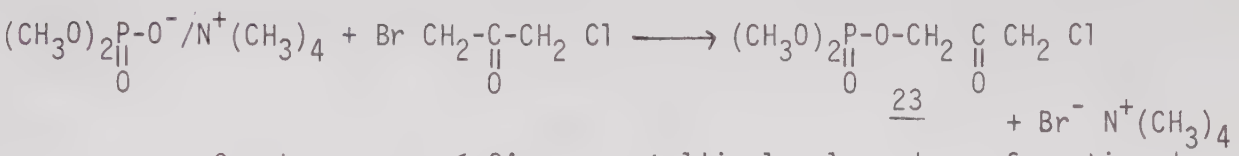
Les domaines d'utilisation de la levure de boulanger, sont, nous l'avons vu, très variés. Comme jusqu'à présent aucune réduction par ce composé n'a été signalée dans la chimie des organophosphorés, il paraissait intéressant de tenter son application aux α-cétophosphates. D'une part, celle-ci permettrait l'obtention directe de β-hydroxy phosphates et d'autre part la comparaison des résultats obtenus, notamment le pourcentage de stéréosélectivité de la réaction, avec ceux de réductions enzymatiques d'autres composés carbonylés serait susceptible d'apporter quelques informations sur le facteur stérique des différents groupements phosphates.

I Réductions enzymatiques de cétophosphates

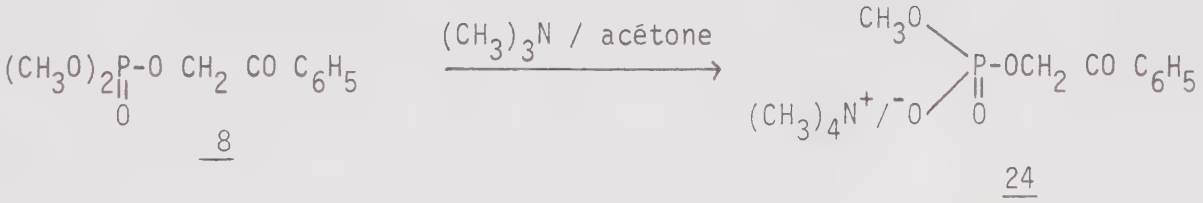
L'ensemble des α-cétophosphates décrits dans le tableau II de la première partie de ce mémoire a subi l'action de la levure de boulanger en fermentation.

Nous disposions ainsi d'un échantillonnage de cétophosphates comportant des modifications des groupements attachés de part et d'autre de la fonction carbonyle. Sachant que la différence dans les contraintes stériques des deux substituants fixés à la fonction cétone est le facteur important dans la détermination de la configuration de l'état de transition prédominant de la réduction enzymatique (152), il convenait de posséder un nombre varié de cétophosphates présentant diverses combinaisons des subs-

tituants afin d'obtenir un maximum d'informations sur la nouvelle application de cette réaction. Nous avons alors ajouté à la liste des α-cétophosphates rassemblés dans le tableau II deux autres, dont les groupements fixés à la fonction cétone sortent un peu du cadre des substituants classiques alcoyles comme méthyl, éthyl, isopropyl... etc. Il s'agit du phosphate de chloro-3 oxo-2 propyle et de diméthyle 23 et du phosphate de phénacyle, de tétraméthylammonium et de méthyle 24. Le premier composé se prépare (161) par la méthode générale de P. CHABRIER (15), par action du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur la bromo-1 chloro-3 propanone :



Quant au composé 24, on peut l'isoler lors de sa formation dans la réaction du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur le chlorure de phénacyle (voir chapitre I - 1ère partie) ou encore le préparer directement par action de la triméthylamine sur le cétophosphate 8 en solution acétonique, selon le mode habituel de préparation des sels d'ammonium :



1) Résultats expérimentaux

Dans un premier temps, les conditions expérimentales optimales de fermentation ainsi que les quantités de produits pouvant être mises en oeuvre ont été déterminées. Nous avons apporté quelques modifications au procédé de base de la fermentation mis au point par P.A. LEVENE (147c) afin de mieux l'adapter aux α-cétophosphates. Les quantités de levure sont environ la moitié de celles de saccharose comme dans le mode opératoire des réductions enzymatiques des stéroïdes (155) ou de certains aldéhydes deuté-

riés (153). Le mélange réducteur levure + sucre est additionné en plusieurs fractions car en procédant de cette manière, nous avons constaté une augmentation du taux de réduction. Quant à l'extraction des alcools optiquement actifs du milieu de fermentation, elle se pratique soit normalement soit en continu par le chloroforme, excellent solvant d'extraction des composés organophosphorés.

Différents essais de réduction enzymatique de chaque cétophosphate ont été entrepris. Généralement, les fermentations réalisées sous des conditions identiques sont capables de donner un taux de bioconversion reproductible, néanmoins quelques modifications dans les conditions de fermentation (temps et mélange réducteur) peuvent apporter des différences significatives de stéréosélectivité.

Nous avons considéré comme conditions optimales de fermentation, celles qui correspondent à la valeur maximale du taux de réduction, sans tenir compte de la stéréosélectivité de la réaction qui sera déterminée ultérieurement dans ce travail.

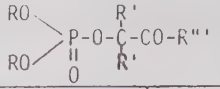
Et seul sera décrit l'essai ayant conduit au meilleur résultat dans ce sens. Le tableau XIV rassemble les caractéristiques des réductions par la levure de boulanger de neuf cétophosphates.

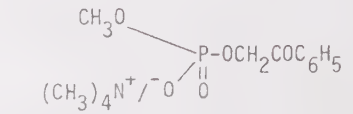
La lecture de ce tableau XIV nécessite quelques explications.

a) Mesures du taux de réduction

Le pourcentage d'alcool contenu dans le résidu cétophosphate-hydroxy phosphate extrait du milieu de fermentation, valeur appelée aussi taux de bioconversion, est déterminé d'après le spectre RMN de ^{1}H de ce mélange. Sachant que l'intensité correspondant à un proton d'un composé défini, est proportionnelle à sa concentration dans le mélange, nous avons comparé les intégrations des pics attribués à certains protons du cétophosphate et de l'hydroxy phosphate correspondant.
Dans la mesure du possible, les pics concernés ne doivent pas se superposer. Dans le cas où le spectre RMN du produit extrait du milieu de fermentation est identique à celui du produit de départ, le pourcentage de réduction est considéré nul.

TABLEAU XIV

Réductions enzymatiques d'α-cétophosphates 

composés n°	Cétophosphates	quantités	Mélange réducteur	temps de fermentation	Mode opératoire d'extraction	% extraction produit brut	% réduction	pouvoir rotatoire du mélange céto hydroxy phosphate pur
4	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2COCH_3$	15 g	23g levure 3X 45g sucre 300 cm^3 eau	3 jours 1/2	en continu au $CHCl_3$. 24h	91	89	+ 8,3°
5	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2COC_2H_5$	8,2g	10g levure 4X 20g sucre 200 cm^3 eau	4jours 1/2	"	76	86	- 5,2°
6	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2COCH(CH_3)_2$	15 g	23g levure 3X 45g sucre 300 cm^3 eau	5 jours 1/2	"	80	28	
7	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2COC(CH_3)_3$	12 g	23g levure 3X 45g sucre 300 cm^3 eau	3 jours 1/2	"	86	0	
8	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2COC_6H_5$	15g dans 10ml EtOH	23g levure 4X 45g sucre 300 cm^3 eau	5 jours 1/2	normale au $CHCl_3$	80	97	+ 7,8°
23	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2COCH_2Cl$	12 g	20g levure 3X 40g sucre 300 cm^3 eau	3 jours 1/2	en continu au $CHCl_3$. 24h	35 % distillé	0	
1	$(C_2H_5O)_2P(O)-OCH_2COCH_3$	15 g	23g levure 3X 45g sucre 300 cm^3 eau	3 jours 1/2	en continu au $CHCl_3$. 24h	82	51	
10	$\{(CH_3)_2CHO\}_2P(O)-OCH_2COCH_3$	10 g	15g levure 3X 30g sucre 250 cm^3 eau	3 jours 1/2	en continu au $CHCl_3$. 24h	77	25	
24		15 g	15g levure 4X 30g sucre 250 cm^3 eau	4 jours 1/2	évaporation au maximum de eau + alcool		0	

Le tableau XV donne la liste des formules chimiques des α-céto-phosphates et des β-hydroxy phosphates, sur lesquelles on a souligné les hydrogènes concernés pour la mesure du pourcentage d'alcool. Sur ce tableau, on a cité l'alcool 28, qui sera obtenu par la suite par réduction chimique. Les alcools correspondants aux cétophosphates 23 et 24 n'ont pu être préparés, c'est pourquoi ils ne figurent pas sur ce tableau.

- réduction du phosphate d'oxo-2 propyle et de diméthyle 4

C'est avec ce composé qu'ont été déterminées les conditions optimales de fermentation. Les premières valeurs du taux de réduction étaient de l'ordre de 76%, et elles atteignent maintenant 89%. En ajoutant quatre fois au lieu de trois, la quantité de mélange réducteur et en augmentant le temps de fermentation jusqu'à cinq jours 1/2 , le pourcentage d'alcool peut atteindre jusqu'à 95% et le pouvoir rotatoire du mélange céto-hydroxy s'accroit : α_D^{23} = + 9,2°. Mais dans ces conditions, le spectre RMN du mélange est différent de ceux habituellement enregistrés. Il semble que l'alcool optiquement actif subisse une transformation que nous étudierons par la suite.

Un essai d'obtention de phosphate d'hydroxy-2 propyle et de diméthyle 25 pur a été tenté. Par action d'une solution aqueuse de carbonate de potassium sur le mélange céto-hydroxy phosphate dans les proportions 12/88, on isole 30% de l'alcool pur, dont le pouvoir rotatoire a les valeurs suivantes :

	λ nm	589	578	546
l = 1dm	α^{25} liq.	+ 10,83	+ 11,30	+ 12,82

Cette méthode de purification n'a pas été appliquée aux autres mélanges céto-hydroxyphosphates isolés. Ce n'est sans doute pas celle à adopter, car du fait de la grande solubilité dans l'eau des hydroxyphosphates, le rendement est très faible.

TABLEAU XV

n°	α-cétophosphates	n°	β-hydroxyphosphates attendus	Pouvoirs rotatoires des mélanges céto-hydroxyphosphates à différentes longueurs d'onde
4	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2COCH_3$	25	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2\underset{\underset{OH}{\|}}{CH}-CH_3$	λ_{nm} : 589 — 579 — 546 — 435 α^{23} liq. : + 8,87° — 9,32° — 10,59 — 18,2 l = 1 dm
5	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2COCH_2CH_3$	26	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2\underset{\underset{OH}{\|}}{CH}-CH_2CH_3$	λ_{nm} : 589 — 576 — 546 — 435 — 365 α^{23} liq. : -5,2° — -6° — -7,5° — -10,5° — -16° l = 1 dm
6	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2COCH(CH_3)_2$	27	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2\underset{\underset{OH}{\|}}{CH}-CH(CH_3)_2$	
7	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2COC(CH_3)_3$	28	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2\underset{\underset{OH}{\|}}{CH}-C(CH_3)_2$	
8	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2COC_6H_5$	29	$(CH_3O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2\underset{\underset{OH}{\|}}{CH}-C_6H_5$	λ_{nm} : 589 — 579 — 546 — 435 — 365 α^{23} liq. : + 7,8 — 8,2 — 9,5 — 14,3 — 22,5 l = 1 dm : + 8,5 — 9,2 — 10,5 — 17,5 — 27,0 $\{\alpha\}_D^{23}$ = + 8,5° {c = 3,3 ; C_6H_6} l = 1 dm
1	$(CH_3CH_2O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2COCH_3$	30	$(CH_3CH_2O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2\underset{\underset{OH}{\|}}{CH}-CH_3$	
10	$\{(CH_3)_2CHO\}_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2COCH_3$	31	$\{(CH_3)_2CHO\}_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}-OCH_2\underset{\underset{OH}{\|}}{CH}-CH_3$	

- réduction du phosphate de méthyl-3 oxo-2 butyle et de diméthyle 6

L'intégration d'un proton du cétophosphate se fait sans problème. Pour l'hydroxy phosphate correspondant 27 deux solutions sont possibles : soit choisir l'intégration du singulet attribué à l'hydroxyle soit le tiers de celle des protons isopropyles diminuée de l'intégration de six protons du cétophosphate.

- réduction du phosphate de chloro-3 oxo-2 propyle et de diméthyle 23

Au moment de l'addition de ce cétophosphate dans le milieu fermentant, on constate, contrairement aux autres composés, un arrêt net du dégagement gazeux, témoin de la fermentation

- réduction du phosphate d'oxo-2 propyle et de diméthyle 10

La connaissance du taux de bioconversion nécessite, dans cet exemple, une série de calculs, analogues aux précédents, pour l'intégration d'un proton de l'alcool correspondant 31, étant donné la superposition des pics du cétophosphate et de l'hydroxy.

b) Mesures du pouvoir rotatoire

Les mesures du pouvoir rotatoire (voir tableau XV) sont réalisées sur le mélange céto-hydroxy phosphate brut, extrait du milieu de fermentation, mais libéré de tout solvant. La distillation de ce mélange ne permet pas la séparation des 2 composants, car elle conduit soit à une transformation chimique, nous l'étudierons ultérieurement, soit tout simplement à la calcination, de l'hydroxy phosphate.

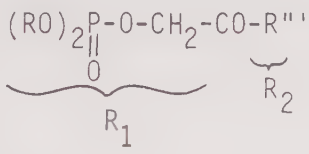
Signalons encore, qu'aucune correction par rapport à la densité du produit n'intervient. Dans le cas où la quantité d'alcool n'est pas suffisante pour l'emploi d'une cuve de 1 dm de longueur, les valeurs données sont celles rectifiées , pour correspondre à la cuve précédemment citée.

Dans le tableau XV, ne sont données que les valeurs du pouvoir rotatoire des mélanges avec une forte proportion d'alcool.

2) Discussion ou commentaire des résultats des réductions enzymatiques de cétophosphates

Nous commenterons ici uniquement les différents taux de réduction obtenus. La détermination de la stéréosélectivité de ces réactions sera faite dans le chapître suivant, et nous en discuterons alors par comparaison aux résultats obtenus avec de simples cétones (151,152). Notons que la majeure partie de ces résultats rapporte l'étude de la variation de la stéréosélectivité des réductions enzymatiques reliée aux substituants R_1 et R_2 de la fonction carbonyle, mais on y trouve très peu de commentaire sur le pourcentage d'alcool selon le substrat utilisé.

Nous allons essayer de comparer les résultats des réductions enzymatiques d'α-cétophosphates à ceux obtenus avec diverses cétones R_1 - CO - R_2 (151,152) et des hydroxy cétones (154). Pour cela, nous avons classé en quelques séries (voir tableau XVI) les composés présentant un groupement commun de la fonction carbonyle. Considérons la formule générale des oxophosphates :



la modification du radical R_1 de la fonction carbonyle correspond, dans ces composés,à la variation du groupement alcoxy lié au phosphore, l'autre substituant étant, comme dans les cétones, une chaîne aliphatique.

Cette comparaison se divise en deux parties :

d'une part, la variation du pourcentage de réduction selon R_1

La lecture du tableau XVI montre que la substitution d'un radical aliphatique par un groupement phosphoryle semble favoriser la réduction enzymatique quelque soit le radical R_2. En effet, dans les diverses séries de composés, le taux de bio conversion obtenu avec les α-cétophosphates est soit bien supérieur soit pratiquement égal à ceux obtenus avec les cétones classées comme analogues. Malheureusement, cette conclusion ne peut être généralisée lorsque la comparaison a lieu entre les composés phosphorés et les hydroxycétones.

TABLEAU XVI

Réductions enzymatiques de composés carbonylés R_1 CO R_2

n°	Composés	Références litt.	% alcool	stéréosélectivité
4	$(CH_3O)_2P(O)OCH_2COCH_3$		89	-
1	$(C_2H_5O)_2P(O)OCH_2COCH_3$		12	-
10	$\{(CH_3)_2CHO\}_2P(O)OCH_2COCH_3$		28	
	$CH_3CH_2COCH_3$	152	-	67
	$CH_3CH_2CH_2COCH_3$	152	20	64
	$CH_3CH_2CH_2CH_2COCH_3$	"	18	82
	$(CH_3)_2CHCOCH_3$	151	26,2	
	$(CH_3)_3CCOCH_3$	151	4,9	
	"	152	0	
	HOH_2CCOCH_3	154	43	91
23	$(CH_3O)_2P(O)OCH_2COCH_2Cl$		0	
5	$(CH_3O)_2P(O)OCH_2COCH_2CH_3$		86	
	$CH_3COCH_2CH_3$	152	-	67
	$CH_3CH_2CH_2COCH_2CH_3$	152	20	12
	$CH_3CH_2CH_2CH_2COCH_2CH_3$	"	8	27
	$C_6H_5COCH_2CH_3$	152	19	72
	$HOCH_2COCH_2CH_3$	154	37	100
6	$(CH_3O)_2P(O)OCH_2COCH\langle^{CH_3}_{CH_3}$		25	
	$CH_3COCH(CH_3)_2$	151	26,2	
	$C_6H_5COCH(CH_3)_2$	152	0	
	$HOCH_2COCH(CH_3)_2$	154	65	100
7	$(CH_3O)_2P(O)OCH_2COC(CH_3)_3$		0	
	$CH_3COC(CH_3)_3$	151	0	
	$CH_3COC(CH_3)_3$	152	0	
	$HOCH_2COC(CH_3)_3$	153	66	82
8	$(CH_3O)_2P(O)OCH_2COC_6H_5$		97	
24	CH_3O — $P(O)OCH_2COC_6H_5$ / $(CH_3)_4N^+/^-O$		0	
	$CH_3COC_6H_5$	151	2	
	$CH_3COC_6H_5$	152	45	89
	$CH_3CH_2COC_6H_5$	"	19	72
	$CH_3CH_2CH_2COC_6H_5$		45	86
	$CH_3CH_2CH_2CH_2COC_6H_5$		37	66
	$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2COC_6H_5$		0	
	$(CH_3)_2CHCOC_6H_5$		0	
	CH_3CH_2 / CH_3 — $CHCOC_6H_5$		0	
	$HOCH_2COC_6H_5$	154	0	

Avec un radical R_2 bien défini, on constate aussi que l'accroissement de l'encombrement stérique du groupement phosphate provoque une très nette diminution du pourcentage d'alcool. Ceci peut être vérifié avec les composés 4, 1 et 10, notamment lorsqu'on passe du diméthyl phosphate au diéthyl phosphate.

Ce n'est sans doute pas ce qui explique le taux de réduction nul pour le composé 24. Cette inhibition de la réduction enzymatique serait plutôt due à la présence du sel de tétraméthylammonium, mais il est difficile dans un premier temps, de l'attribuer au cation $N^+(CH_3)_4$ ou à l'anion phosphate.

d'autre part, la variation de ce même taux en fonction de R_2

Comme pour les cétones (152) et contrairement aux aldéhydes (153), l'allongement de la chaîne carbonée du substituant R_2 ne conduit pas à une notable variation du pourcentage d'alcool, comme le prouvent les composés 4 et 5 ; tandis que l'on observe un très grand abaissement de ce pourcentage lorsque cette chaîne carbonée se ramifie. Les différents exemples de composés cétoniques avec le radical R_2 = t.Butyl donnent une valeur nulle pour la réduction. Il semble difficile d'interpréter ceci, par le fait que, ce substituant très volumineux empêche toute approche de l'enzyme sur le substrat, lorsqu'on considère la valeur satisfaisante obtenue avec l'hydroxy cétone analogue.

Quant au composé 8, sa réduction enzymatique donne un résultat très satisfaisant lorsqu'on la compare à celles d'autres alcoyl aryle cétones (151). Ici encore, l'hydroxy cétone se signale par son comportement différent de celui du cétophosphate, aucune réduction.

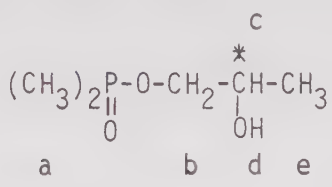
La réduction enzymatique du composé chloré 23 avait été envisagée du fait que sa structure le rapproche de l'hydroxyacétone phosphate (162). L'arrêt total de la fermentation dès l'addition de ce cétophosphate laisse penser que nous sommes en présence d'une inhibition enzymatique au niveau de la glycolyse.

Quoique les résultats obtenus lors de réductions enzymatiques d'α-cétophosphates semblent satisfaisants lorsqu'on les compare à ceux des cétones analogues, il est peut-être plus prudent de prendre

connaissance de la stéréosélectivité de ces réactions, avant de discuter les avantages de cette méthode. Nous nous attarderons donc dans le chapitre suivant à définir d'une part la stéréosélectivité de la réaction ainsi que les configurations absolues des β-hydroxy phosphates. Nous allons auparavant déterminer les preuves physicochimiques de leur structure.

II Etudes structurales des β-hydroxy phosphates : mise en évidence d'un équilibre alcool primaire-alcool secondaire.

Lors de l'analyse du spectre de Résonance Magnétique Nucléaire de ^1H (R.M.N.) du phosphate d'hydroxy-2 propyle et de diméthyle 25, obtenu par réduction enzymatique, nous avons eu notre attention attirée



par l'allure des pics attribués aux protons méthyles e. Théoriquement le couplage de ces derniers avec le proton c se traduit par un doublet, or nous sommes en présence (voir figure 6) d'un faux quadruplet ou plus exactement d'un faux "doublet de doublet". Il arrive même que sur certains spectres, (voir figure 7) les pics 2 et 3 se recouvrent laissant supposer que les protons méthyles sortent en triplet, d'où une interprétation encore plus difficile du spectre.

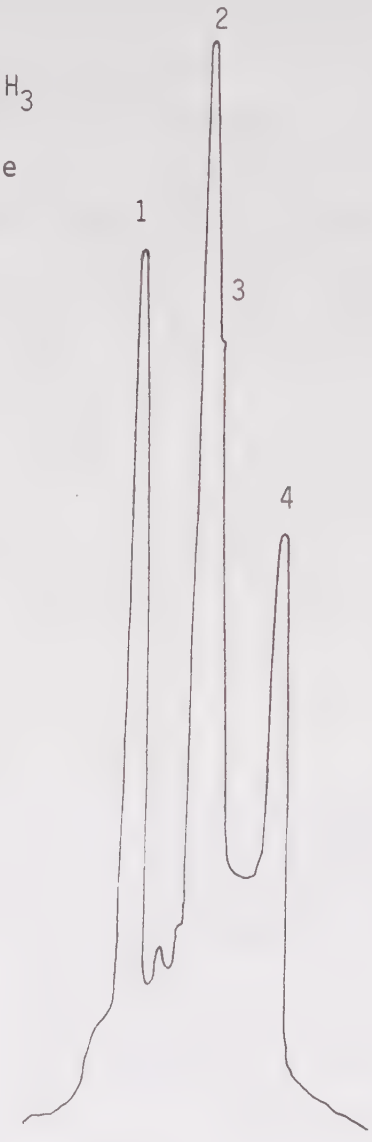


Figure 7.

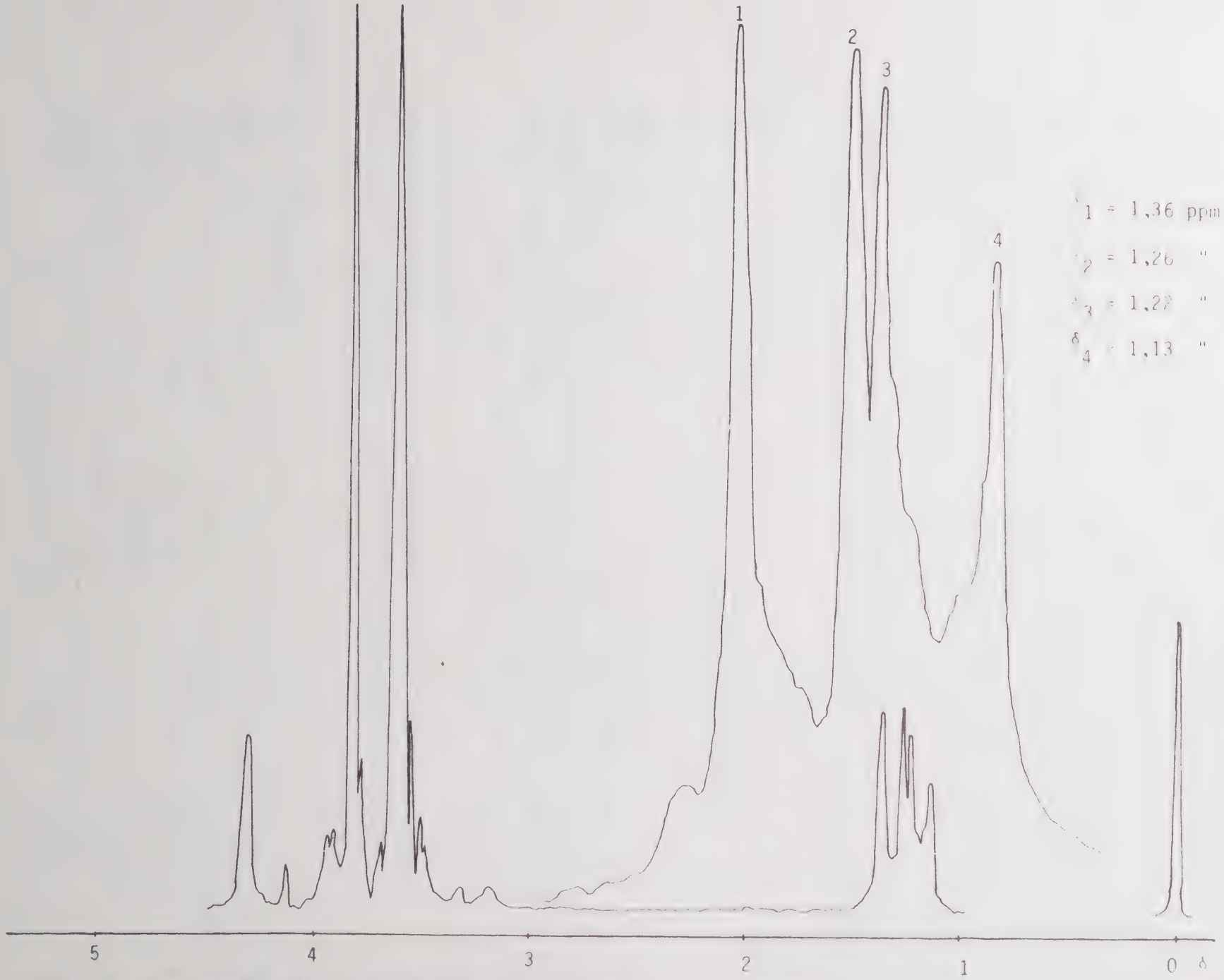


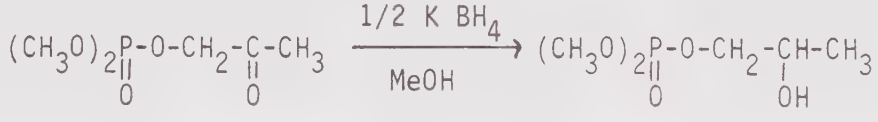
Figure 6 : Spectre RMN de $(CH_3O)_2 \underset{\underset{O}{\|}}{P} - O - CH_2 \underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}\ CH_3$

Sur le schéma aggrandi 5 fois de la figure 6, on constate que les écarts entre les pics 1 et 2, 3 et 4 ont même valeur, valeur qui correspondrait à une constante de couplage de 6,3 Hz, et que les intensités de ces doublets sont différentes.

Si on envisage la possibilité d'un couplage à longue distance entre les protons e et l'atome de phosphore, en plus du couplage normal entre les protons c et e, on obtiendrait une valeur de 7,8 Hz pour J_{HP}, valeur de 10 fois environ supérieure à celles généralement obtenues (163).

Cette grandeur de 6,3 Hz correspond à une constante de couplage entre des hydrogènes méthyles et un autre voisin (164), donc susceptible d'expliquer le couplage entre c et e, et donc la présence d'un des deux doublets.

Pour être certain de l'attribution de ce multiplet aux protons méthyles de l'hydroxy phosphate et de la présence d'aucun autre composé extrait du milieu fermentant en même temps que l'alcool, nous avons préparé ce dernier par réduction chimique par le borohydrure de potassium :



4 25

et son spectre RMN est totalement identique à celui de l'hydroxyphosphate obtenu par réduction enzymatique du cétophosphate 4.

Il nous a donc paru intéressant pour tenter d'avoir d'autres informations sur la nature de ce spectre de procéder à des découplages de spin. Si l'on irradie en A (voir figure 8), c'est-à-dire sur le multiplet théoriquement attribué au proton c, nous observons simultanément une modification du "faux quadruplet". Les pics 1 et 2 se regroupent en un seul pic au centre des deux pics initiaux alors que les pics 3 et 4 demeurent inchangés. Par contre, une irradiation au point C provoque le déplacement avec superposition des pics 3 et 4 en un seul pic central tandis que cette fois-ci les signaux 1 et 2 ne subissent aucune variation.

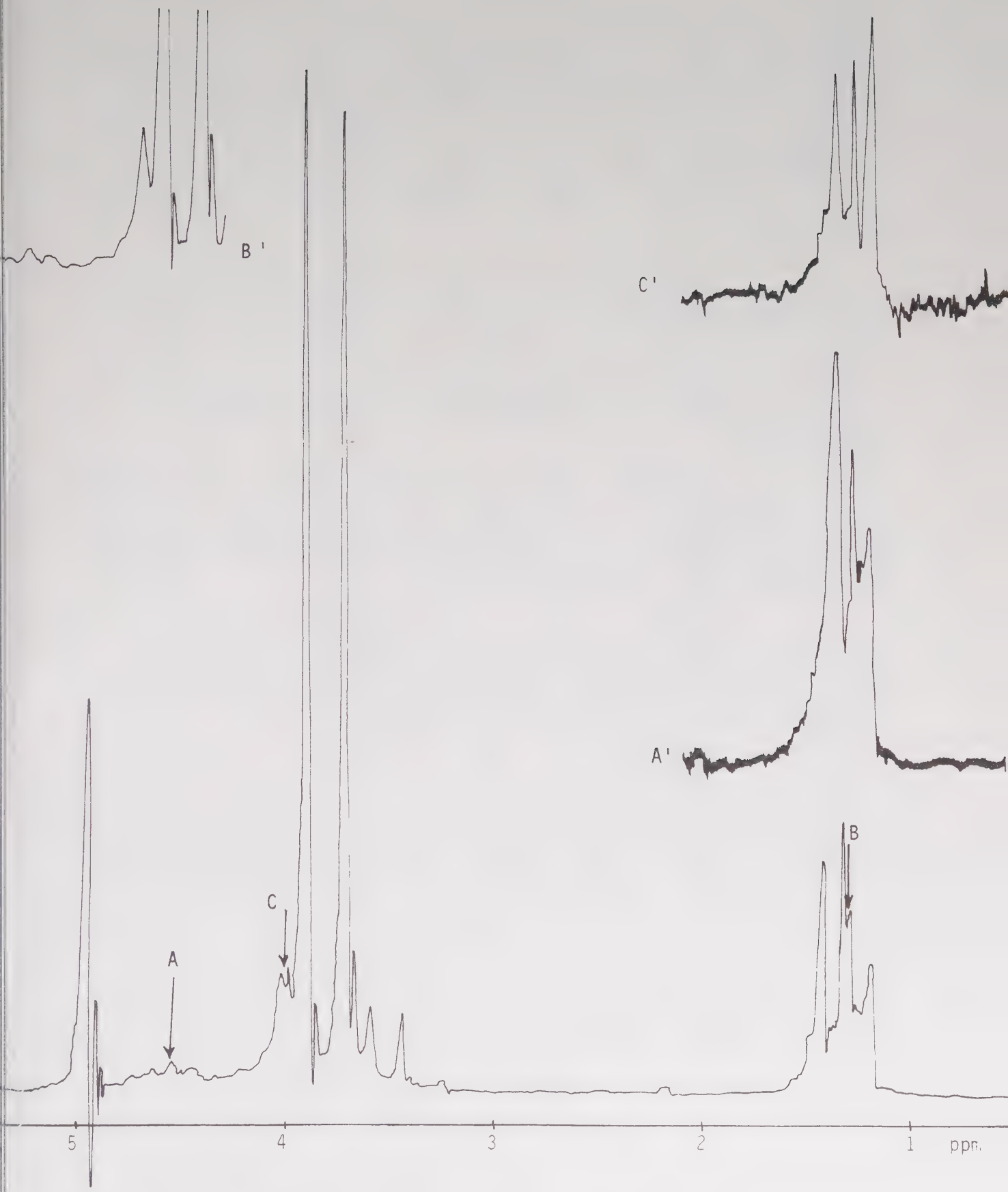


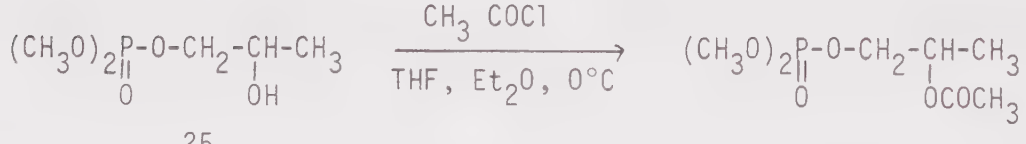
Figure 8 : découplages de spin sur $(CH_3O)_2 \underset{\underset{O}{\|}}{P} - O - CH_2 \underset{\underset{OH}{|}}{CH}\ CH_3$

Réciproquement (voir figure 8) en irradiant au point B, on provoque la superposition des deux pics se trouvant en C. Le multiplet observé sur le spectre RMN aux environs de 1,3 ppm se décompose donc, comme le prouvent les expériences précédentes, en deux doublets d'inégale intensité. *Ceci nous conduit donc à conclure à la présence de deux groupements méthyles différents.*

Le problème se posait alors de savoir si les deux groupements méthyles provenaient de deux hydroxy phosphates ou du mélange de l'alcool attendu avec un autre composé. Par chromatographie en phase gazeuse, on observait un seul pic à allure étalée, ce qui nous laissait supposer au mélange de deux composés analogues et non séparables par cette méthode.

La Résonance Magnétique Nucléaire ne permet pas de détecter, sur le spectre normal, deux groupements hydroxyles différents. Nous nous sommes alors intéressés aux autres méthodes de caractérisation, physiques ou chimiques (75,76), d'une fonction alcool.

Les méthodes chimiques sont généralement basées sur la dérivatisation de la fonction OH et nous avons essayé la plus commune qui est l'estérification. Par action du chlorure d'acétyle sur le supposé hydroxy phosphate 25, nous isolons le composé 32 :



25 32

Ce dernier est à vrai dire un mélange de deux esters méthyliques, inséparables par distillation, mais facilement détectables sur le spectre RMN. On peut y voir (figure 9) les protons méthyles des deux fonctions ester, sous forme de deux singulets d'inégale intensité, et les autres "en faux triplet", comme précédemment décrit. Des irradiations identiques à celles effectuées sur l'alcool de départ(fig.9) conduisent à la même conclusion : présence de deux groupements méthyles différents.

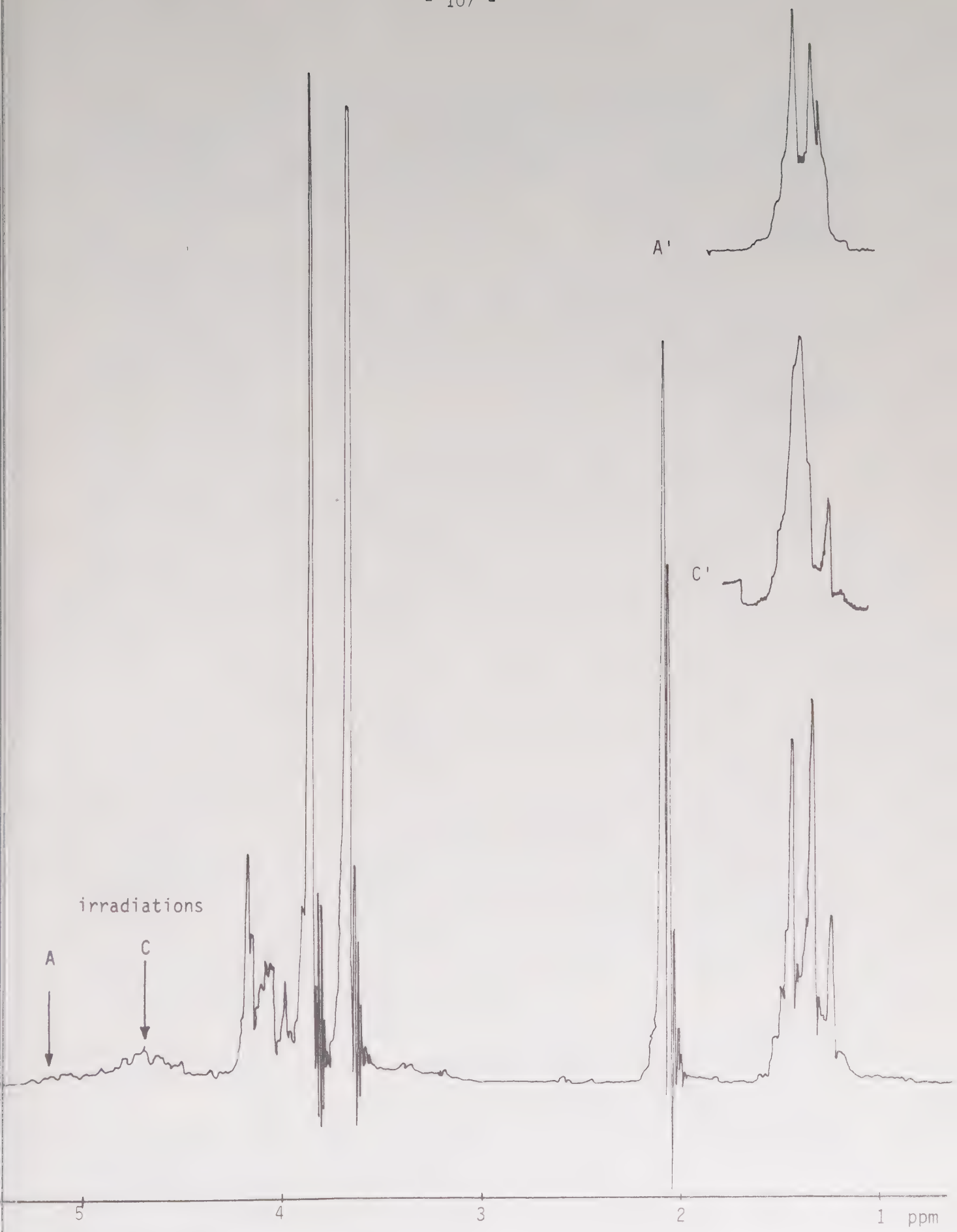
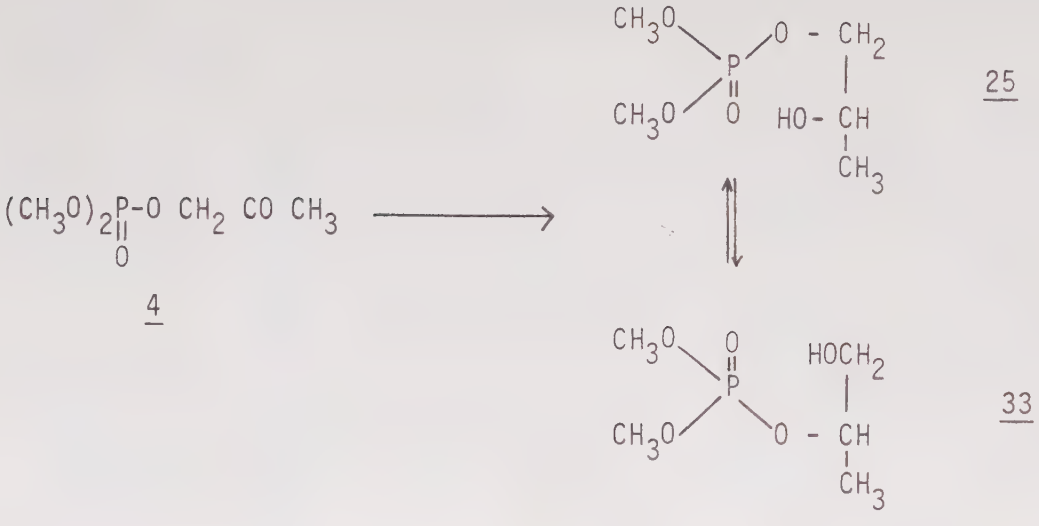


Figure 9 : découplages de spin sur $(CH_3O)_2 \underset{\underset{S}{\|}}{P} - O - CH_2 \underset{\underset{OCOCH_3}{|}}{CH}\ CH_3$

La méthode d'estérification nous apporte donc une indication supplémentaire : l'hydroxyphosphate isolé lors de la réduction chimique par le borohydrure de potassium ou enzymatique par la levure de boulanger, du cétophosphate 4 est en fait un mélange de deux alcools isomères en équilibre.

La formule correspondant à un alcool tertiaire n'étant pas interprétable par le spectre RMN, nous sommes amenés à conclure que la réduction du phosphate d'oxo-2 propyle et de diméthyle conduit à un équilibre entre deux formes isomères 25 et 33 de l'hydroxyphosphate correspondant :



A la suite de cette mise en évidence d'équilibre alcool primaire-alcool secondaire, il s'avérait nécessaire de vérifier si celui-ci existait dans les autres β-hydroxyphosphates étudiés :

Dans ce but, nous avons réduit les différents α-cétophosphates soumis à la réduction enzymatique, par le borohydrure de potassium, obtenant ainsi des alcools purs et avons procédé à l'étude des spectres RMN (voir tableaux XVII et XVIII).

Si l'on peut affirmer que cette transposition a lieu lors de la préparation des alcools 28 ($R = CH_3$; $R"' = C\text{-}(CH_3)_3$), du fait de la présence de 2 singulets pour les protons du groupement tertio-butyle sur le spectre RMN, et 31 ($R = (CH_3)CH$; $R"' = CH_3$) expliquée par la présence d'un doublet et d'un quadruplet mal résolu attribués aux deux sortes de protons méthylènes, il est absolument impossible de se prononcer sur l'isomérisation des alcools 26, 27 et 30. Avec ces composés, on se heurte malheureusement à de nombreuses difficultés d'interprétation de leurs spectres RMN, dues à la superposition des pics des protons de R,R"' et d'autres encore. Le spectre de l'hydroxyphosphate 29 ($R = CH_3$, $R"' = C_6H_5$) semble correspondre à la formule attendue alcool secondaire et pourtant son estérification par le chlorure d'acétyle signale aussi comme pour le composé 23 la présence de deux esters différents.

L'étude de la Résonance Magnétique Nucléaire de ^{31}P était susceptible d'apporter sa contribution à la mise en évidence de cet équilibre alcool primaire-alcool secondaire, la présence de deux atomes de phosphore couplés différemment étant susceptible d'être différenciée par cette méthode. Malheureusement, le spectre RMN de ^{31}P du mélange dalcool 25 et 33 représenté sur la figure 10 montre un seul signal à δ = - 0,76 ppm, valeur en accord avec celles données par F. RAMIREZ (136,137), δ de l'ordre de - 0,6 ppm pour un phosphotriester acyclique. Le déplacement chimique des deux atomes de ^{31}P doit être assez proche, leur environnement se trouvant être comparable.

Ce signal correspond à un heptuplet dont les pics ont les intensités relatives : 8/28/56/70/56/28/8.

On interprête ceci par la superposition probable des pics attribués aux deux formes d'hydroxyphosphates, pics dont les intensités sont proportionnelles au pourcentage des deux alcools.

TABLEAU XVII REDUCTION CHIMIQUE DES CETOPHOSPHATES par le borohydrure de potassium

α-cétophosphates n°	conditions opératoires	Rdt % de la réduction	β-hydroxyphosphates composés n°	n_D^t	formule brute	M g	Calc. % Tr. %	Analyses C	H	P
4	1h1/2 reflux méthanol	70	**25**	$1,4270^{21}$	$C_5H_{13}O_5P$	184		32,61 32,95	7,11 7,15	16,86 16,58
5	1h1/2 reflux méthanol	82	**26**	$1,4294^{21}$	$C_6H_{15}O_5P$	198		36,36 36,72	7,62 7,38	15,63 15,54
6	1h1/2 reflux methanol	77	**27**	$1,4368^{21}$	$C_7H_{17}O_5P$	212		39,62 39,29	8,07 8,02	14,59 14,11
7	1h1/2 reflux méthanol	69	**28**	—	$C_8H_{19}O_5P$	226	*			
8	1h1/2 reflux méthanol	69	**29**	$1,5148^{18}$	$C_{10}H_{15}O_5P$	246		48,78 48,92	6,14 6,17	12,58 12,30
1	1h1/2 reflux éthanol	72	**30**	$1,4265^{18}$	$C_7H_{17}O_5P$	212		39,62 39,29	8,07 7,92	14,59 14,34
10	1h1/2 reflux isopropanol	75	**31**	$1,4254^{21}$	$C_9H_{21}O_5P$	240		44,99 44,36	8,81 8,67	12,89 12,94

* Ce composé cristallise et semble subir une transformation.

Dans ce but, nous avons réduit les différents α-cétophosphates soumis à la réduction enzymatique, par le borohydrure de potassium, obtenant ainsi des alcools purs et avons procédé à l'étude des spectres RMN (voir tableaux XVII et XVIII).

Si l'on peut affirmer que cette transposition a lieu lors de la préparation des alcools 28 ($R = CH_3$; $R''' = C\text{-}(CH_3)_3$), du fait de la présence de 2 singulets pour les protons du groupement tertio-butyle sur le spectre RMN, et 31 ($R = (CH_3)CH$; $R''' = CH_3$) expliquée par la présence d'un doublet et d'un quadruplet mal résolu attribués aux deux sortes de protons méthylènes, il est absolument impossible de se prononcer sur l'isomérisation des alcools 26, 27 et 30. Avec ces composés, on se heurte malheureusement à de nombreuses difficultés d'interprétation de leurs spectres RMN, dues à la superposition des pics des protons de R,R"' et d'autres encore. Le spectre de l'hydroxyphosphate 29 ($R = CH_3$, $R''' = C_6H_5$) semble correspondre à la formule attendue alcool secondaire et pourtant son estérification par le chlorure d'acétyle signale aussi comme pour le composé 23 la présence de deux esters différents.

L'étude de la Résonance Magnétique Nucléaire de ^{31}P était susceptible d'apporter sa contribution à la mise en évidence de cet équilibre alcool primaire-alcool secondaire, la présence de deux atomes de phosphore couplés différemment étant susceptible d'être différenciée par cette méthode. Malheureusement, le spectre RMN de ^{31}P du mélange dàlcool 25 et 33 représenté sur la figure 10 montre un seul signal à $\delta = -0{,}76$ ppm, valeur en accord avec celles données par F. RAMIREZ (136,137), δ de l'ordre de - 0,6 ppm pour un phosphotriester acyclique. Le déplacement chimique des deux atomes de ^{31}P doit être assez proche, leur environnement se trouvant être comparable.

Ce signal correspond à un heptuplet dont les pics ont les intensités relatives : 8/28/56/70/56/28/8.

On interprête ceci par la superposition probable des pics attribués aux deux formes d'hydroxyphosphates, pics dont les intensités sont proportionnelles au pourcentage des deux alcools.

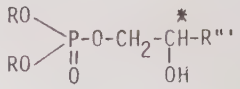
TABLEAU XVII REDUCTION CHIMIQUE DES CETOPHOSPHATES par le borohydrure de potassium

α-cétophosphates n°	conditions opératoires	Rdt % de la réduction	β-hydroxyphosphates composés n°	n_D^t	formule brute	M g	Calc. % Tr. %	Analyses C	H	P
4	1h1/2 reflux méthanol	70	**25**	$1,4270^{21}$	$C_5H_{13}O_5P$	184		32,61 32,95	7,11 7,15	16,86 16,58
5	1h1/2 reflux méthanol	82	**26**	$1,4294^{21}$	$C_6H_{15}O_5P$	198		36,36 36,72	7,62 7,38	15,63 15,54
6	1h1/2 reflux méthanol	77	**27**	$1,4368^{21}$	$C_7H_{17}O_5P$	212		39,62 39,29	8,07 8,02	14,59 14,11
7	1h1/2 reflux méthanol	69	**28**	—	$C_8H_{19}O_5P$	226	*			
8	1h1/2 reflux méthanol	69	**29**	$1,5148^{18}$	$C_{10}H_{15}O_5P$	246		48,78 48,92	6,14 6,17	12,58 12,30
1	1h1/2 reflux éthanol	72	**30**	$1,4265^{18}$	$C_7H_{17}O_5P$	212		39,62 39,29	8,07 7,92	14,59 14,34
10	1h1/2 reflux isopropanol	75	**31**	$1,4254^{21}$	$C_9H_{21}O_5P$	240		44,99 44,36	8,81 8,67	12,89 12,94

* Ce composé cristallise et semble subir une transformation.

TABLEAU XVIII

R.M.N. des β-hydroxyphosphates



composés n°	R	δ_{HR} · ppm	J_{HH} Hz ou HP	δ_{H_2} · ppm	J_{HH} Hz ou HP	R'''	$\delta_{HR'''}$ · ppm	J_{HH} Hz	δ_{OH} ppm	δ_{H^*} ppm J_{HH^*} Hz
25	CH_3	3,79 (d)	11,2			CH_3 a	multiplet entre 1,15 et 1,35	J_{HaH^*} = 6,3	5,09(s)	
26	CH_3	3,77 (d)	10,9			CH_2CH_3 a b	δ_{Ha} = 1,60 (mt) δ_{Hb} = 0,99 (t)	J_{HaHb} = 7,27	4,41 (s)	
27	CH_3	3,77 (d)	11,2			$CH(CH_3)_2$ a CH_3 b	δ_{Ha} = 1,82 (mt) δ_{Hb} = 0,98 (d)	J_{HbHa} = 6,75	4,95(s)	
28	CH_3	3,74 (d)	10,5			$C(CH_3)_3$	2 singulets à 0,92 et 0,96		5,20(s)	
29	CH_3	3,61 (d)	11,1	4,03(qd)	J_{HP} = 7,5 $J_{H_2H^*}$ = 5,85	C_6H_5	massif (5H) à 7,31		5,15(s)	4,90(t) $J_{H^*H_2}$ = 5,85
30	CH_3CH_2 a b	δ_{Ha} = 1,35 (t) δ_{Hb} = 4,18 (qt)	J_{HaHb} = 7,05 J_{HbP} = 7,27			CH_3	Un seul pic distinct à 1,17, les autres masqués par les pics de R		8,86(s)	
31	$(CH_3)_2CH$ a b	δ_{Ha} = 1,39 (d) δ_{Hb} = 4,65 (hpt)	J_{HaHb} = 6,15 J_{HbP} = 7,85	3,55(d) 3,84(qd)	$J_{H_2H^*}$ =5,25 J_{H_2P} =7,5	CH_3	"		5,50(s)	

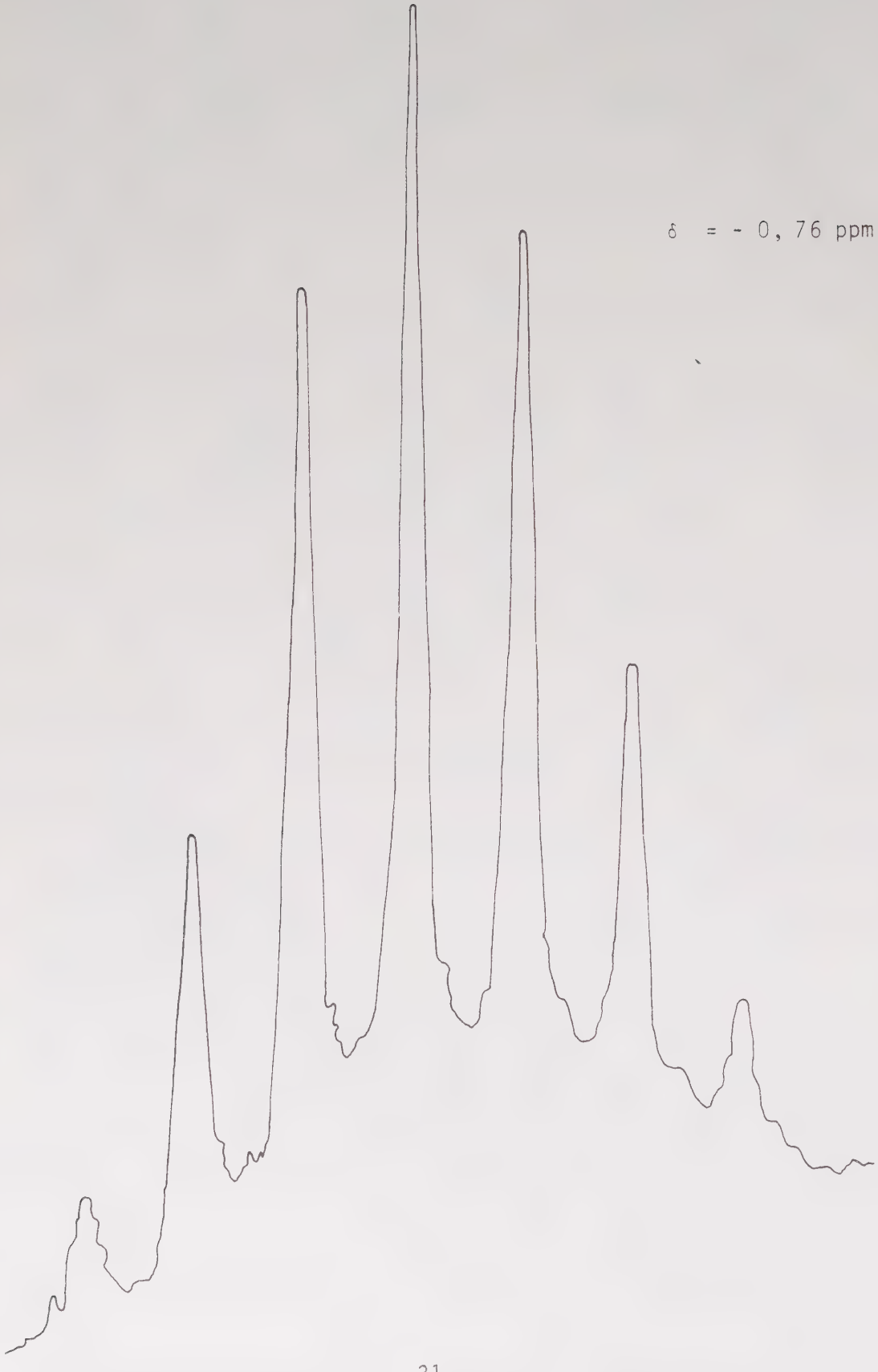
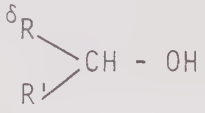


Figure 10 : Spectre RMN de ^{31}P de $(CH_3O)_2 \underset{\underset{O}{\|}}{P} - O - CH_2 \underset{\underset{OH}{|}}{CH} CH_3$

La RMN de ^{31}P ne parvient pas à conduire à la connaissance de ce pourcentage, nous avons fait appel à d'autres techniques (165, 166) de caractérisation d'une fonction hydroxyle, primaire, secondaire ou tertiaire qui, de plus, permettent la détermination de leur proportion dans un mélange. Parmi les diverses méthodes offertes, nous avons sélectionné celles utilisant la Résonance Magnétique Nucléaire car elles sont généralement commodes du point de vue pratique et très rapides.

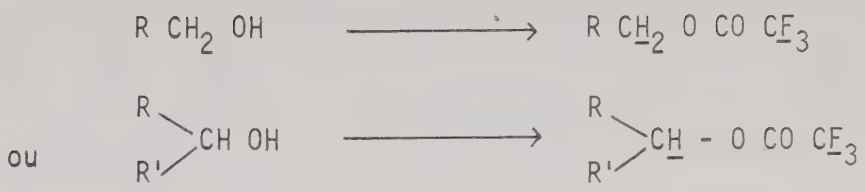
L'estérification des hydroxyphosphates, décrite précédemment, ne permet pas, comme le recommande A. MATHIAS (167), d'évaluer les quantités relatives des deux alcools du fait de la plus grande différence entre les valeurs de déplacements chimiques de :

$^{\delta}R - CH_2\ O\ CO\ CH_3$ et

qu'entre $^{\delta}R - CH_2\ OH$ et 

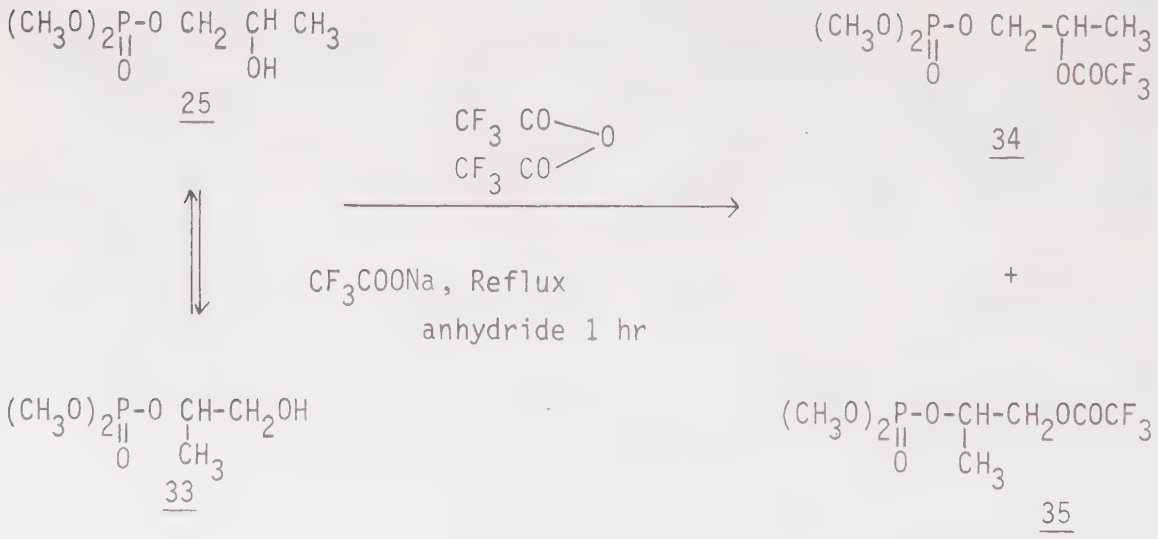
La technique de détection du groupement hydroxyle par création de fortes liaisons hydrogène entre le proton hydroxyle et un solvant basique domme le diméthyl sulfoxyde (D.M.S.O.) (168) appliquée à nos β-hydroxy phosphates, n'a pas conduit à l'observation des différents couplages des deux hydroxyles. Nous avons attribué ce résultat négatif à la présence du groupement phosphate en β de la fonction hydroxyle selon l'explication proposée par J.G. TRAYNHAM et G.A. KNESEL (169). Ces auteurs ont remarqué que le couplage de OH n'apparaît toujours pas dans les alcools qui contiennent un groupement électroattracteur près de l'hydroxyle par exemple des alcoxydes, vinyles ou halogènes.

Nous avons alors utilisé une autre technique RMN, basée sur la formation de dérivés esters de la fonction alcool, et permettant à la fois l'étude de la résonance du groupement dérivatif et l'observation du déplacement vers les champs faibles des protons en α de ce groupement, il s'agit de la technique de la trifluoroacétylation (170) :



dont l'étude de la résonance de ^{19}F ajoutée à celle de ^{1}H doit faciliter la caractérisation des fonctions alcools et la détermination de leur pourcentage. Cette méthode présente de nombreux avantages par rapport aux précédentes citées. D'une part, les différences de déplacements chimiques entre les signaux des groupements trifluoroacétylés d'alcools isomères sont en général plus élevées, environ 15 Hz,que celles entre les groupements acétylés qui sont de l'ordre de 0 à 6 Hz. D'autre part, le groupement trifluoroacétyle (TFA) ne montre aucun couplage de spin, donc un singulet apparaît par groupement hydroxyle et une complication due à une superposition de multiplets comme cela se produit sur le spectre RMN de ^{1}H n'est donc pas possible. De plus, l'utilisation du spectre RMN de ^{1}H de ces esters trifluoroacétates comme complément d'information aux résultats obtenus par RMN de ^{19}F est envisageable. Les avantages de cette méthode expliquent donc son emploi dans les domaines aussi complexes que sont les polymères (171, 172) ou les produits naturels (173).

Par action de l'anhydride trifluoroacétique, en présence de trifluoroacétate de sodium, sur le mélange d'hydroxyphosphates 25 et 33, les esters correspondants 34 et 35 sont aisément obtenus :



Après évaporation de l'anhydride en excès, un aliquot de ce mélange réactionnel est utilisé, dilué dans le deutérochloroforme pour des mesures de RMN.

La figure 11 représente le spectre RMN de ^{19}F du mélange d'esters 34 et 35. Les pics 1 et 2 sont attribués au groupement TFA de chaque ester.

L'écart entre deux signaux a la valeur moyenne de 15 Hz, valeur correspondant à la différence de déplacements chimiques des groupes TFA d'un alcool primaire et d'un alcool secondaire selon S.L. MANATT (170). Plusieurs tests permettent d'identifier le pic 3 comme celui de CF_3COOH, acide formé lors de la réaction précédente et qui peut jouer le rôle de référence interne.

Une fois observé ces deux signaux et leurs intensités respectives, il restait à résoudre le problème de l'attribution de chaque pic au groupement TFA de l'alcool primaire et de l'alcool secondaire. Afin de relier nos résultats à ceux obtenus par W. VOELTER et coll. (170a) nous avions aussi choisi le trifluoroacétate de méthyle comme standard interne, mais le pic correspondant à ce composé se situe entre les deux signaux 1 et 2 TFA observés (voir figure 11) ce qui gêne la détermination du rapport des deux alcools, par intégration. Nous avons donc considéré l'acide trifluoroacétique présent dans le mélange comme référence. Sur les deux échelles ci-dessous nous avons noté les valeurs des déplacements chimiques δ de ^{19}F de divers trifluoroacétates :

(170)
éférence
nterne
FCl$_3$ à 10%

CH_3COOCF_3 $-CH_2OCOCF_3$ $-CHOCOCF_3$ CF_3COOH

74,21 74,40 74,68 76,54 δ ppm

$CH_3 - CHCH_2OCOCF_3$ (H ⟶)
$OCOCF_3$

(173a)
éférence
nterne
F_3COOCH_3

CF_3COOCH_3 $-CH_2OCOCF_3$ $-CHOCOCF_3$

0 0,25 0,27 δ ppm

Il apparaît que les signaux des groupes CH_2OCOCF_3, esters d'alcool primaire sortent à champs plus faibles que les signaux des groupes $CH\text{-}OCOCF_3$, esters d'alcool secondaire.
En fonction de ceci, nous avons attribué le pic 2 de la figure 11 à l'hydroxy phosphate 25, avec fonction alcool secondaire, produit normalement attendu par réduction du cétophosphate 4 et le pic 1 à l'alcool primaire 33. Divers essais de trifluoroacétylation ont été réalisés et les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XIX.

TABLEAU XIX

essai	hydroxy phosphates	% alcool primaire	% alcool secondaire	écart entre les 2 signaux TFA en Hz	δ_{TFA} primaire en ppm/CF_3COOH	δ_{TFA} secondaire en ppm/CF_3COOH
1	non optiquement actif	47	53	14,94	0,98	0,71
2	non optiquement actif	55	45	15,22	1,06	0,79
3	optiquement actif	33	67	15,36	1,05	0,77

Nous constatons sur ce tableau que le pourcentage alcool primaire/alcool secondaire a tendance à se rapprocher de la valeur 50/50.

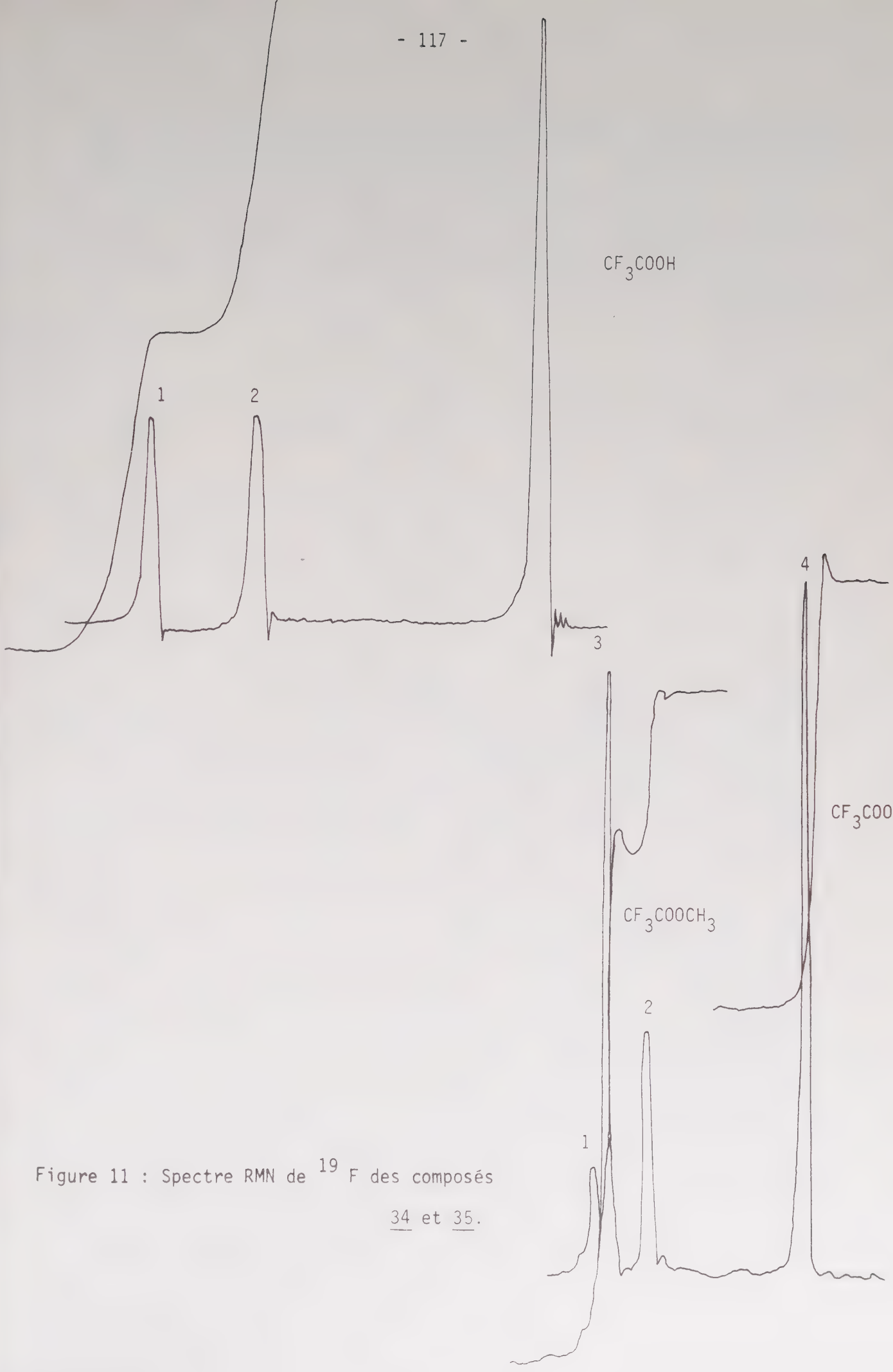
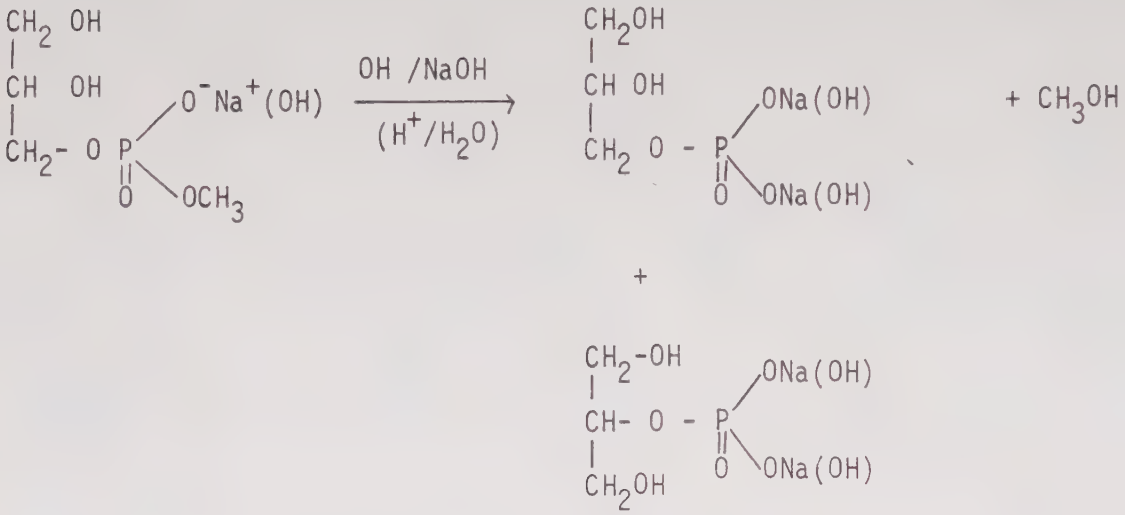


Figure 11 : Spectre RMN de ^{19}F des composés 34 et 35.

La mise en évidence de cet équilibre alcool primaire - alcool secondaire peut être considéréecomme un fait nouveau dans la chimie des β-hydroxy phosphates.

En effet, si O. BAILLY et J. GAUME (174) ont signalé les premiers la migration du groupement phosphate au cours de l'hydrolyse acide ou alcaline des deux diesters, l'α- et le β-glycérophosphates de méthyle, celle-ci se produit simultanément à l'hydrolyse de la fonction ester méthylique :

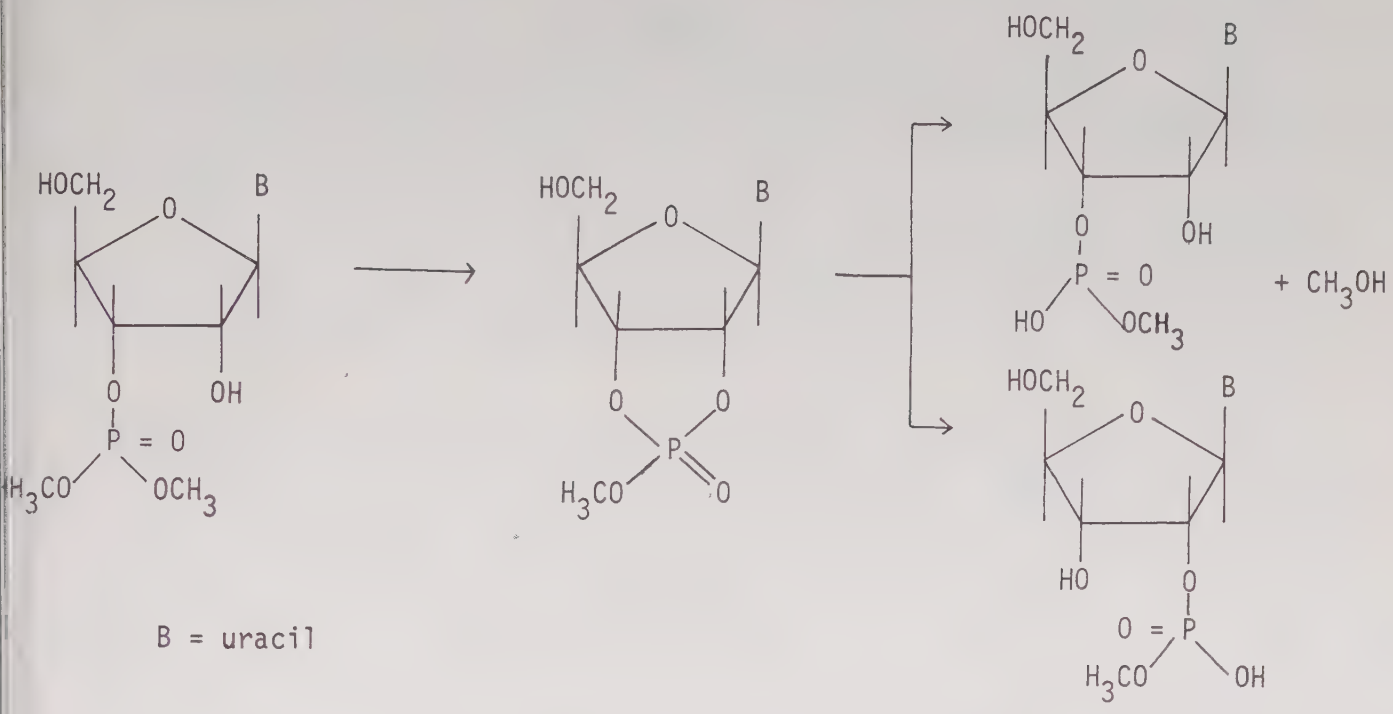


Par la suite, cette transposition fut d'ailleurs proposée par E. BAER et M. KATES (127) pour expliquer, lors de l'hydrolyse acide ou alcaline des dérivés des phospholipides la glycérophosphorylcholine et la lécithine, les variations du pouvoir rotatoire en fonction de la libération de choline, mais leur mécanisme semblait un peu douteux.

Après ces deux exemples, d'autres migrations du groupement phosphate furent rapportées lors de l'hydrolyse des tri, di ou mono esters de l'acide phosphorique (121b, 125, 126, 175, 176, 122b, etc) expliquées par la participation de la fonction hydroxyle, convenablement placée, d'un groupement ester à la formation d'un phosphate cyclique. En fonction des nombreux exemples précédemment cités, il semblerait, en accord avec les conclusions de F. RAMIREZ (137),que la migration d'un groupement dihydrogène phosphate se fasse plus facilement que celle d'un groupement dialcoyle.

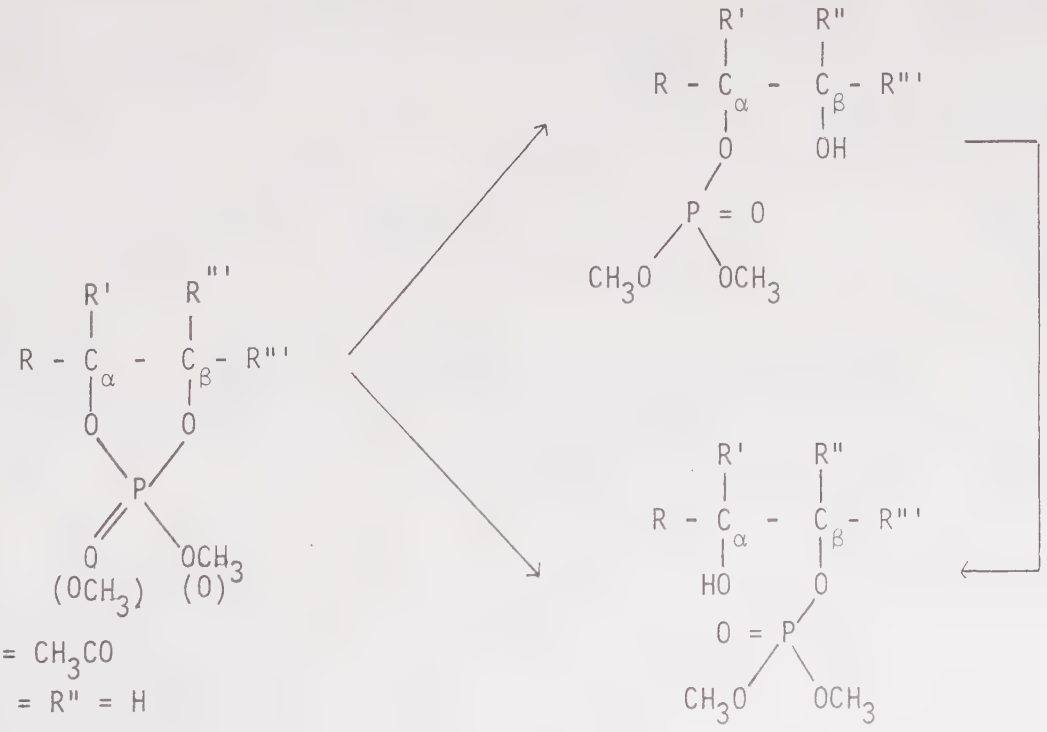
Citons l'unique exemple de migration du groupement alcoyl phosphate, décrit lors de l'hydrolyse d'un triester de l'acide phosphorique et appartenant à la chimie des nucléotides. Le phosphate d'uridine-3' et de diméthyle (123), composé pratiquement labile sur toute l'échelle de pH,

conduit par hydrolyse à 90 % d'un mélange de phosphates acycliques de ribonucléosides-3' et -2' et de méthyle :



B = uracil

Le seul exemple de migration du groupement dialcoyl phosphate qui se passe sans hydrolyse, c'est-à-dire sans éjection d'un groupement RO, a été rapporté plus récemment par F. RAMIREZ (137) pour expliquer l'obtention d'un seul composé hydroxyphosphate, dérivé d'α,β-dihydroxy cétone γ-insaturée, lors de la méthanolyse des deux diastéréoisomères du composé cyclique suivant :



R = CH_3CO

R' = R" = H

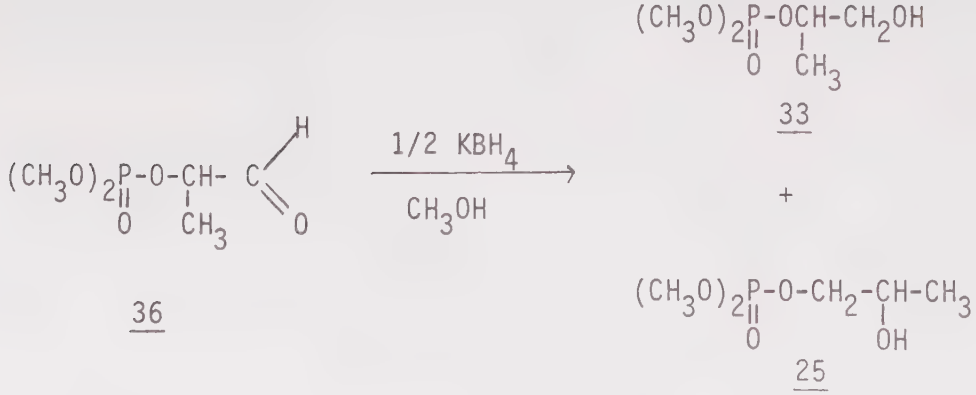
R"' = CH_2 = CH

Signalons que dans le cas où CH_3O est substitué par OH, les deux phosphates ouverts sont observés lors de l'hydrolyse du composé cyclique et il est même possible de suivre par Résonance Magnétique Nucléaire l'isomérisation de l'α-monoester en β-monoester.

Cette rapide isomérisation qui, dans les exemples choisis par F. RAMIREZ, provoque le déplacement de l'équilibre vers une seule forme de composés, a été interprétée, par cet auteur, par le fait qu'un groupement phosphate adjacent à une fonction carbonyle donne un système moins stable qu'un même groupement sur le carbone β d'une α,β-dihydroxy cétone (137). Ou encore la fonction carbonyle "pousse" le groupement phosphate (177).

Par comparaison nos résultats semblent indiquer qu'une transposition est possible, d'une part sans hydrolyse, d'autre part sans faire intervenir une fonction cétone adjacente.

Il paraît intéressant de signaler ici que le passage inverse alcool primaire → alcool secondaire est aussi possible. Par réduction chimique du phosphate d'oxo-2 méthyl-1 éthyle et de diméthyle 36, préparé dans notre laboratoire (28,29), nous obtenons le même équilibre entre l'alcool primaire 33 normalement attendu et l'alcool secondaire 25, que lors de la réduction chimique du cétophosphate 4 :



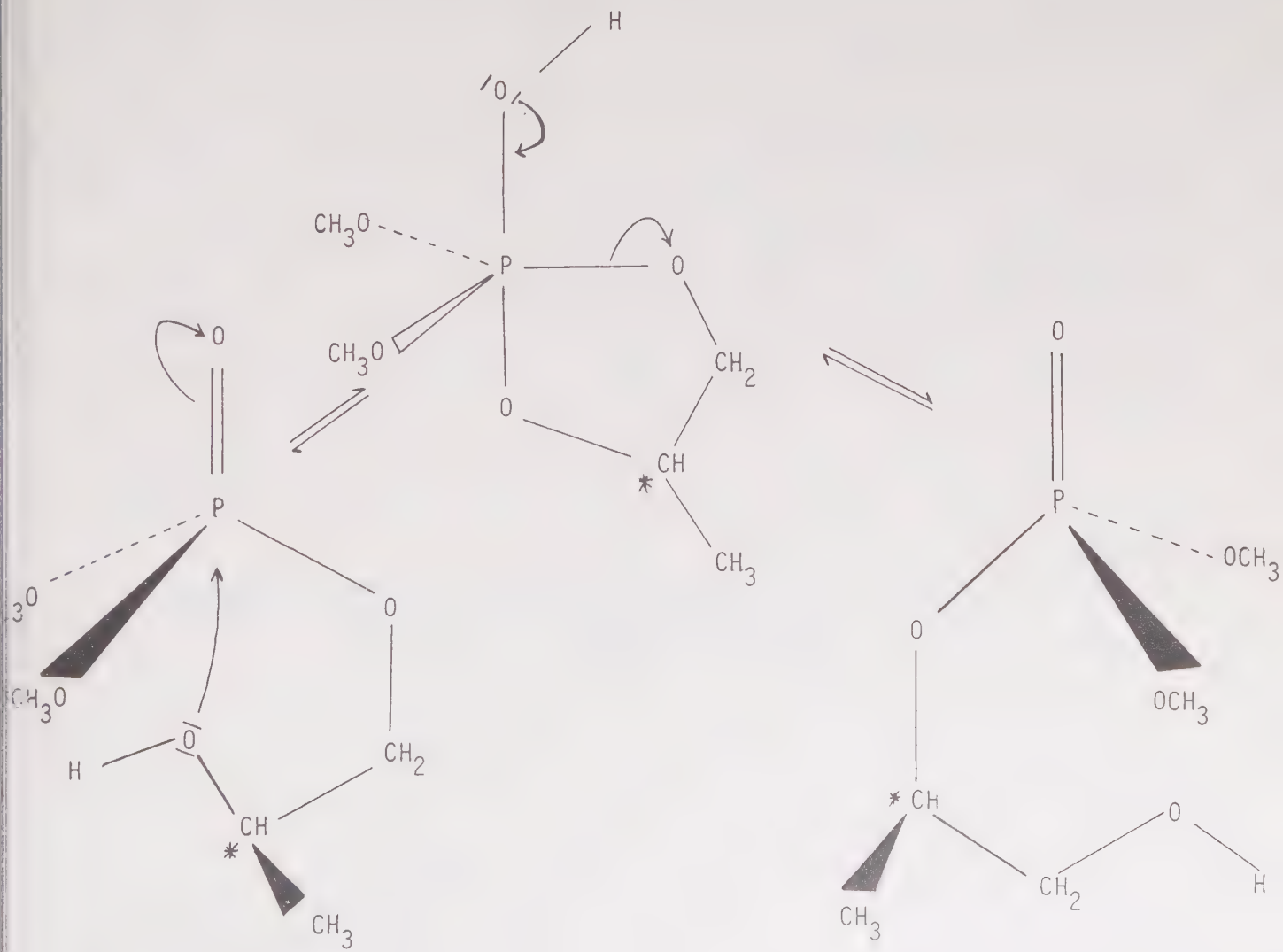
Nous n'avons pas, avec cet exemple, déterminé le pourcentage alcool primaire/alcool secondaire, quoiqu'il eut été intéressant de le comparer à celui obtenu à partir du cétophosphate 4.

Cet équilibre entre les deux isomères β-hydroxyphosphates peut être interprété en envisageant une stéréomutation par l'intermédiaire d'une forme pentacoordinée.

En effet, ces intermédiaires avec un atome P^V sont très souvent impliqués dans les réactions ou réarrangements de composés comportant un atome de phosphore tétracoordiné, tels les phosphates ou les sels de phosphonium (137, 177 - 180).

Certaines règles semi-empiriques ont été établies permettant de rationnaliser les sens d'attaque et de départ des substituants sur le tétrahèdre de P^{IV} et la bipyramide trigonale de P^V.

Dans notre cas, il semble possible d'envisager une attaque nucléophile de la fonction alcool en position pseudo apicale, ce qui a l'avantage de conduire à une forme pentacoordinée où l'hydroxyle, qui semble être le groupement le plus électronégatif, se retrouve en position apicale :



Sur ce modèle, on peut voir que la stéréomutation ne fait entrer en jeu que des liaisons phosphore-oxygène P-O et donc ne modifie pas la configuration absolue du carbone asymétrique.

Par contre, on peut déjà se rendre compte qu'au niveau de la formation de l'oxiranne par substitution nucléophile intramoléculaire, celle-ci devrait conduire à un début de racémisation. Nous analyserons ce phénomène dans le prochain chapître.

Auparavant nous allons étudier une autre réaction de transformation des β-hydroxyphosphates qui se produit au cours de leur distillation.

III Distillation des β-hydroxyphosphates : formation de phosphates cycliques

Comme nous l'avons déjà signalé au début de ce chapître, la distillation des β-hydroxyphosphates conduit, selon l'alcool considéré, soit à une transformation du produit, soit tout simplement à une calcination, alors qu'on aurait pu s'attendre à un déplacement de l'équilibre alcool primaire - alcool secondaire.

Ici encore nous nous sommes plus particulièrement intéressés au mélange de β-hydroxyphosphates 25 et 33. Leur distillation s'accompagne de vapeurs blanches et les spectres RMN des différentes fractions recueillies montrent des variations notables. Sur ceux-ci, il apparaît deux doublets supplémentaires dans la zone des protons méthyles (voir figure 12) dont l'intensité croît en fonction de la disparition du "faux quadruplet" précédemment expliqué. De plus, au fur et à mesure de la distillation, l'intensité des pics attribués à l'hydroxyle et aux protons des méthoxy diminue.

Ce même phénomène se produit lors du "vieillissement" du produit et dans ce cas, on observe sur le spectre RMN un nouveau pic provenant des protons méthyles du méthanol.

Ces deux faits nous ont suggéré la formation de phosphates cycliques, réaction schématisée de la façon suivante :

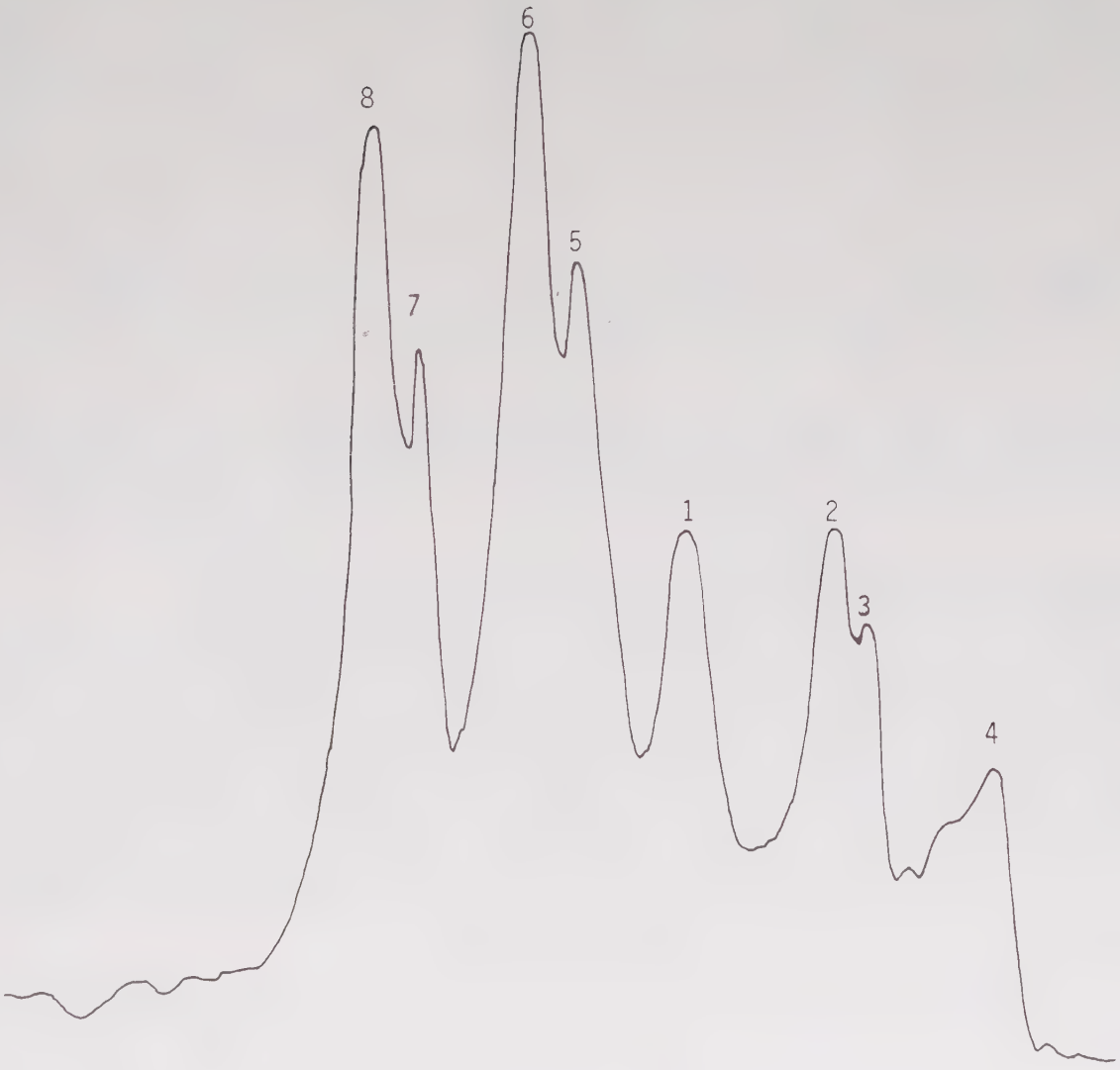
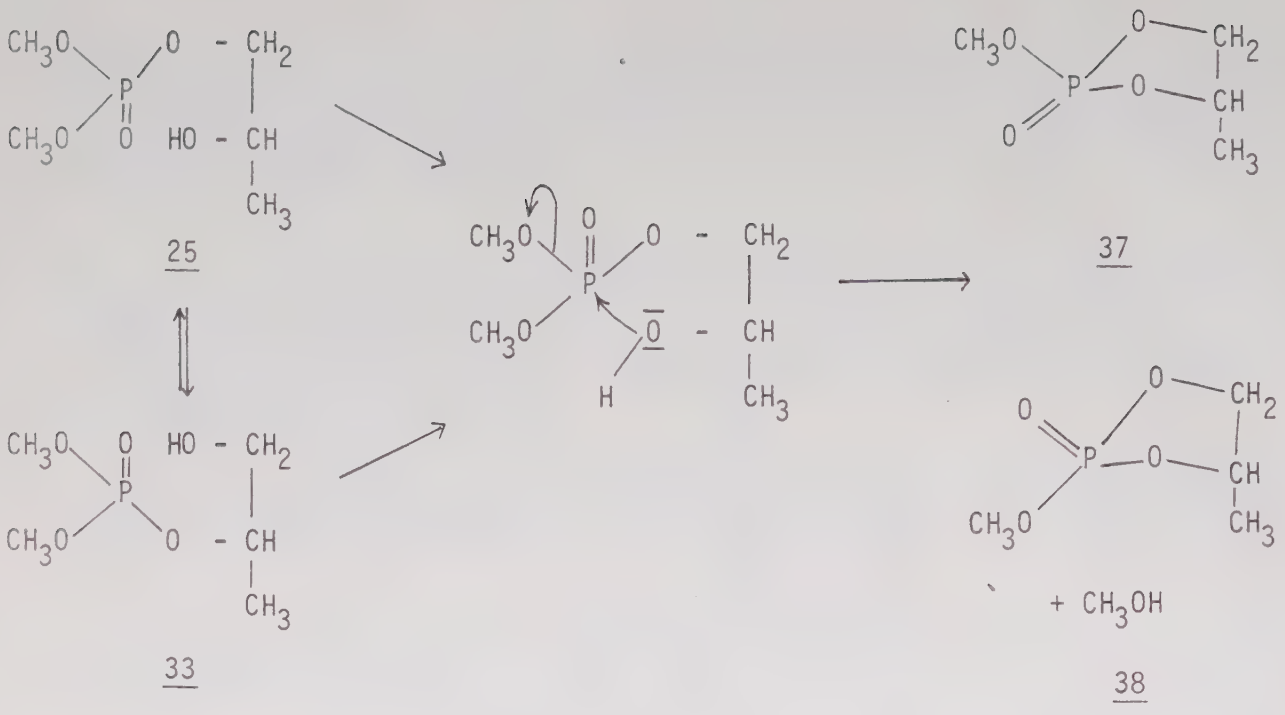


Figure 12 : Spectre RMN aggrandi cinq fois des protons méthyles de $(CH_3O)_2 \overset{\overset{O}{\|}}{P} - O - CH_2 \underset{\underset{OH}{|}}{CH}\ CH_3$ distillé.



25 ⇌ 33 → 37 + CH_3OH 38

expliquant ainsi l'apparition du singulet du méthanol et des deux doublets des deux groupements CH_3 des deux phosphates cycliques diastéréoisomères.

F. RAMIREZ (137) signale aussi cette transformation des β-hydroxyphosphates au cours de leur distillation sous vide.

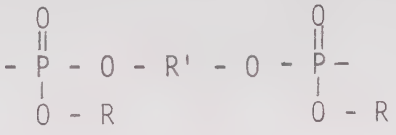
Cette réaction de transestérification peut être considérée comme une propriété d'une variété de phosphates d'intérêt biologique (121b) et sa mise en évidence a d'ailleurs permis d'immenses progrès dans la chimie des acides ribonucléiques. Elle a de plus donné lieu à la mise au point d'un procédé général de formation de phosphates cycliques à 5, 6 ou 7 membres (181) par action du dicyclohexyl carbodiimide sur des phosphates portant une fonction hydroxyle convenablement placée :

alors que pendant un certain temps, cette formation de phosphates cycliques fut uniquement impliquée pour expliquer la migration du groupement phosphate au cours de l'hydrolyse des trois sortes d'esters.

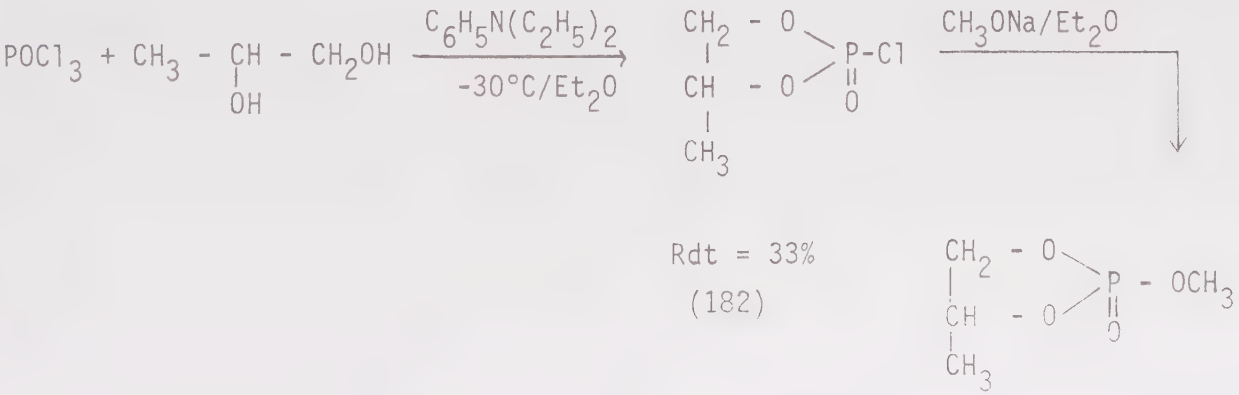
Les composés 37 et 38 n'ont pas été isolés purs au cours de la distillation des β-hydroxyphosphates et nous avons donc essayé de préparer un échantillon pur de ces deux diastéréoisomères afin de comparer son spectre RMN à ceux de nos mélanges, précédemment décrits.

La méthode décrite par J.P. VIVES et coll. (135) par action des dichlorures d'alcoyle phosphoryle sur des α-diols :

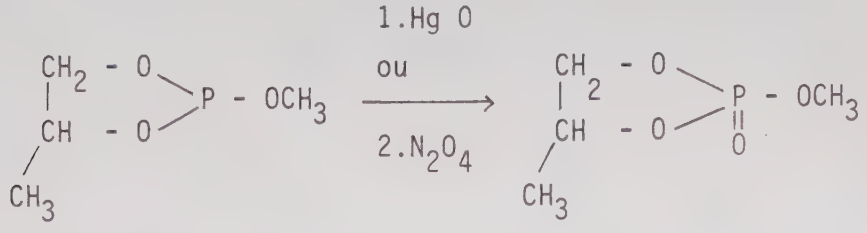
appliquée au propanediol-1,2 et au dichlorophosphate de méthyle, conduit préférentiellement aux composés macromoléculaires phosphoriques

du type : 

L'autre mode d'obtention de ce phosphate de méthyl éthylène et de méthyle encore appelé méthyl-4 oxo-2 méthoxy-2 dioxaphospholane-1,3,2, à partir du propanediol-1,2 et de l'oxychlorure de phosphore (182), passe par l'intermédiaire chloré, étape à laquelle nous avons arrêté notre préparation, car les rendements étaient bien inférieurs à ceux donnés dans la référence :



Nous avons arrêté là nos tentatives de préparation de ce phosphate cyclique et nous avons comparé nos valeurs de RMN à celles données par D.B. DENNEY (183) qui rapporte le meilleur rendement de ce composé, obtenu par oxydation du phosphite correspondant en phosphate



1. 28 %
2. 50 %

$\delta_{H_{CH_3}}$ = 1,40 ppm $\quad J_{H_3H}$ = 7 Hz $\quad$ % isomères = 61/39

Sur la figure 12, les deux doublets 5-7 et 6-8, que l'on a attribué aux portons des groupements méthyles des deux diastéréoisomères correspondent aux déplacements chimiques suivants :

δ_5 = 1,40 ppm
δ_6 = 1,43 "
δ_7 = 1,50 "
δ_8 = 1,53 "

J_{5-7} = 6,7 Hz
J_{6-8} = 6,7 Hz

valeurs que l'on peut considérer en accord avec les précédentes.

D'après R.H.COX (184) le groupe méthyle apparaissant au champ le plus faible serait celui en position cis par rapport à l'oxygène du phosphoryle.

Signalons aussi qu'au fur et à mesure de la distillation, le doublet situé vers 3,80 ppm disparaît pour faire place pratiquement au même endroit à un nouveau doublet avec une constante de couplage de J = 11,9 Hz, que l'on assigne aux protons du seul groupement méthoxy du phosphate cyclique.

La Résonance Magnétique Nucléaire de ^{31}P était susceptible de confirmer la structure phosphate cyclique du produit formé lors de la distillation des β-hydroxyphosphates. En effet, on observe sur le spectre RMN de ^{31}P, un signal aux environs de -15,9 ppm (référence : H_3PO_4 à 85 %) en plus du pic à -0,8 ppm correspondant à l'hydroxyphosphate, pic caractéristique des phosphates cycliques pentagonaux (135). Nous n'avons pas entrepris la résolution de ce multiplet, celle-ci s'avérant difficile étant donné les nombreux couplages de l'atome de phosphore avec les protons voisins. Le travail réalisé par M. REVEL et J. NAVECH (185) sur différents phénoxy-2 oxo-2 dioxaphospholanes donne une idée des nombreuses caractéristiques spectrales à déterminer.

Il paraissait intéressant d'essayer d'obtenir à partir de nos β-hydroxyphosphates, les phosphates cycliques correspondants, car cette chimie connait, depuis quelques années un certain essor, particulièrement du point de vue de l'hydrolyse apparentée à divers mécanismes biologiques. Nous avons cependant, dans un premier temps, tenté de déterminer les configurations absolues de ces β-hydroxyphosphates et cherché à obtenir les oxirannes et les diols-1,2 optiquement actifs qui, rappelons-le, étaient l'un des buts de ce travail.

PARTIE EXPERIMENTALE

La majorité des indications générales sont données dans la partie expérimentale du chapitre I de la première partie.

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre PERKIN-ELMER 141.

Nous avons utilisé l'une ou l'autre des deux cuves suivantes

l = 1 mm volume = 0,25 ml

l = 1 dm volume = 6,2 ml

pour les mesures de pouvoir rotatoire de produits liquides purs, suivant la quantité de produit optiquement actif isolé. Pour les mesures réalisées sur ces produits en solution, seule la deuxième cuve est employée.

La Résonance Magnétique Nucléaire du Fluor ^{19}F est aussi étudiée sur l'appareil JEOL C 60 HL. La fréquence de l'oscillateur est de 56,4 MHz. L'acide trifluoroacétique ou son ester méthylique sont choisis comme référence interne.

I. REDUCTIONS ENZYMATIQUES DE CETOPHOSPHATES

1) CETOPHOSPHATES

La préparation des α-cétophosphates 4, 5, 6, 7, 8, 1, 10, est décrite dans la partie expérimentale du chapitre I de la première partie.

phosphate de chloro-3 oxo-2 propyle et de diméthyle 23

Mode opératoire de préparation identique au mode général des cétophosphates précédents, à partir de 22 g (0,11 M) de phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur 17 g (0,1 M) de bromo-1 chloro-3 propanone dans 120 cm^3 d'acétonitrile. Chauffage à reflux d'acétonitrile pendant 1h30 mn.

Après traitement habituel, on distille et on obtient 6,5 g de cétophosphate :

E_b = 120° / 0,01 mm Hg Rdt = 31 % n_D^{20} = 1,4525

Analyse $C_5H_{10}O_5PCl$:

Calc. %	C 27,75	H 4,62	P 14,3	Cl 16,40
Tr. %	27,56	4,57	14,01	16,52

Spectre IR : $\nu C = O$ 1730 cm^{-1} F , $\nu P = O$ 1270 cm^{-1} F , $\nu P-O-C$ 1030 cm^{-1}

Spectre RMN : $(CH_3O)_2 \overset{a}{\underset{}{}} \overset{}{P}(=O) - O - \overset{b}{CH_2} CO \overset{c}{CH_2}Cl$

δ_{Ha} = 3,80 ppm doublet J_{HaP} = 10,5 Hz

δ_{Hb} = 4,82 ppm doublet J_{HbP} = 9,7 Hz

δ_{Hc} = 4,30 ppm singulet

phosphate de phényl-2 oxo-2 éthyle, de méthyle et de tétraméthylammonium 24

Mode opératoire identique au mode général de préparation des divers sels de tétraméthylammonium, à partir d'un cétophosphate à la place d'un phosphate de trialcoyle, et de même en utilisant un excès de 50 à 100 % d'une solution acétonique de triméthylamine à 25 % environ.

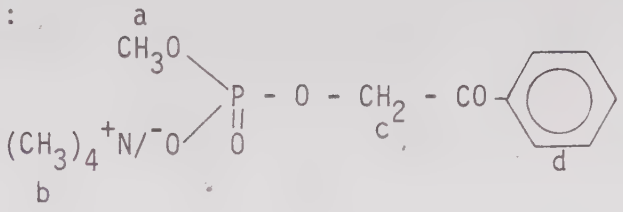
Dans un ballon hermétiquement clos contenant 30,5 g (0,125 mole) de phosphate de phényl-2 oxo-2 éthyle et de diméthyle 8,on ajoute une solution

de 11 g de triméthylamine dans 40 cm^3 d'acétone anhydre. Au bout de 24 heures, la précipitation du sel de tétraméthylammonium semble terminée. On filtre alors ce sel, on le lave avec de l'acétone anhydre, puis on le sèche dans un dessicateur :

pds = 29 g Rdt = 80 % F = 143-145°

Spectre IR : $\nu C=O$ 1690 cm^{-1} F , $\nu P=O$ 1250 cm^{-1} F ,
$\nu P-O-C$ 1075 cm^{-1} F

Spectre RMN :



(D_2O, 60 MHz)

δ_{Ha}	= 3,75 ppm	doublet	J_{HaP} = 10,8 Hz
δ_{Hb}	= 3,30 ppm	singulet	
δ_{Hc}	= 5,27 ppm	doublet	J_{HcP} = 8,25 Hz
δ_{Hd}	= 7,85 ppm	2H massif	
	7,60 ppm	3H massif	

2) MODE OPERATOIRE GENERAL DE REDUCTION ENZYMATIQUE

(voir tableau XIV)

Dans un flacon de 3 litres, bouché et relié à un compte-bulles, placé dans un bain thermostaté à 32-35°, on introduit successivement une pâte de levure de boulanger réalisée en émiettant 23g dans 100 cm^3 d'eau distillée, et une solution de 45g de saccharose dans 200 cm^3 d'eau. Environ deux heures après, le dégagement gazeux de CO_2 devient régulier et intense, on ajoute alors goutte à goutte, 12 à 15g de cétophosphate pur ou en solution dans l'éthanol selon la solubilité dans l'eau de ce composé, et on laisse fermenter 24 heures. On rajoute alors une quantité identique à la précédente de mélange réducteur levure-sucre-eau et on répète cette addition une ou deux fois encore toujours avec un intervalle de temps de 24 heures.

Après un temps de fermentation qui varie de 3 à 6 jours, on centrifuge la levure de boulanger et la phase aqueuse est concentrée au tiers par évaporation de l'eau sous vide réduit, et ensuite extraite en continu dans un soxhlet au chloroforme. Seul l'alcool 29 est extrait normalement de la phase aqueuse. La phase chloroformique est séchée sur sulfate de sodium et après évaporation du solvant, on recueille un résidu généralement constitué d'un mélange de cétophosphate non réduit et d'hydroxyphosphate optiquement actif.

Du fait que le résidu extrait du milieu de fermentation consiste en un mélange céto-hydroxyphosphates, nous ne donnerons pas ici les caractéristiques physiques et spectrales des hydroxyphosphates obtenus.

ESSAI DE PURIFICATION DES β-HYDROXYPHOSPHATES OPTIQUEMENT ACTIFS :

par action d'une solution de 5g de carbonate de sodium dans 50 cm^3 sur 10g du mélange d'hydroxyphosphates 25 et 33 et de cétophosphate 4 dans les proportions 68/32. Agitation pendant 2 heures. On recueille par extraction de cette solution aqueuse au chloroforme, 35 % de l'alcool pur.

Les résultats d'analyses centésimales effectuées sur cet alcool sont les suivants :

Analyse $C_5H_{13}O_5P$	Calc. %	C 32,61	H 7,11	P 16,86
	Tr. %	33,05	7,09	16,34

II. REDUCTIONS CHIMIQUES DE CETOPHOSPHATES : par le borohydrure de potassium

préparation des β-hydroxyphosphates suivants :

- phosphate d'hydroxy-2 propyle et de diméthyle 25 et son isomère 33
- phosphate d'hydroxy-2 butyle et de diméthyle 26
- phosphate de méthyl-3 hydroxy-2 butyle et de diméthyle 27
- phosphate de diméthyle-3,3 hydroxy-2 butyle et de diméthyle 28
- phosphate de phényl-2 hydroxy-2 éthyle et de diméthyle 29
- phosphate d'hydroxy-2 propyle et de diéthyle 30
- phosphate d'hydroxy-2 propyle et de diisopropyle 31

MODE OPERATOIRE GENERAL DE LA REDUCTION

Dans un ballon de 100 cm^3, surmonté d'un réfrigérant et muni d'une agitation magnétique, on introduit une solution de 0,1 mole de cétophosphate dans 60 cm^3 de solvant, généralement du méthanol sauf pour la préparation de 30 et 31, dans laquelle on emploie de l'éthanol pour le premier et de l'isopropanol pour le second. Sous agitation, on ajoute par petites pincées 0,07 mole de borohydrure de potassium (M = 53,4g) de façon à maintenir le reflux du solvant. Une fois cette addition terminée, on chauffe le mélange réactionnel pendant 1 heure 30 mn à reflux du solvant.

Après évaporation du solvant, le résidu gommeux est lavé par une solution de HCl à 10 % (environ 15 cm^3) de façon à passer de pH = 9 à un pH acide (2 ou 3),l'extraction de l'alcool étant ainsi plus aisée. Cette solution aqueuse est ensuite extraite par 3 x 40cm^3 de chloroforme. La phase chloroformique séchée sur sulfate de sodium, évaporée, abandonne un résidu: l'hydroxyphosphate qui sera étudié ainsi sans distillation.

Les caractéristiques physiques de ces composés sont rassemblées dans le tableau XVII.

Spectre IR : $\nu OH_{associée}$ large bande centrée à 3440 cm^{-1}

$\nu P = O$ 1260 cm^{-1} F ; $\nu P - O - C$ 1040 cm^{-1} F.

Spectre RMN :

- de ^1H voir tableau XVII dans la partie théorique du chapitre I - 2ème partie.

Notons toutefois que, malgré la présence d'un carbone asymétrique dans l'un des groupements esters, les deux groupements méthoxyles sont équivalents : un seul doublet sur le spectre.

- de ^{31}P

25 ou 33	- 0,76 ppm pur
27	- 0,20 " "
28	+ 0,30 ppm (C_2H_5OH - $CHCl_3$)
29	- 1,34 ppm pur
30	+ 1,40 ppm pur

III. PREPARATION D'ESTERS A PARTIR DES β-HYDROXYPHOSPHATES

1) ACETATE DU PHOSPHATE D'HYDROXY-2 PROPYLE ET DE DIMETHYLE ET DE SON ISOMERE 32

ou PHOSPHATE D'ACETOXY-2 PROPYLE ET DE DIMETHYLE.

Dans un tricol de 250 cm^3, muni d'une agitation, d'un réfrigérant, on verse 0,05 mole (9,2g) du mélange d'hydroxyphosphate 25 et 33 en solution dans 50 cm^3 d'éther et 25 cm^3 de tétrahydrofuranne. On y ajoute 0,075 mole (5,9g) de pyridine en excès.

On refroidit ce mélange à 0° et on additionne alors goutte à goutte sous agitation, 0,055 mole (3,17g) de chlorure d'acétyle en maintenant cette température. Une fois l'addition terminée, on garde sous agitation à cette température pendant deux heures. Puis on laisse revenir à température ambiante, et on filtre le bromhydrate de pyridinium qui a précipité.

Le filtrat est ensuite lavé avec 20 cm^3 d'H_2SO_4 à 5 % de façon à éliminer la pyridine en excès. On décante la phase organique et on la sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on distille le résidu :

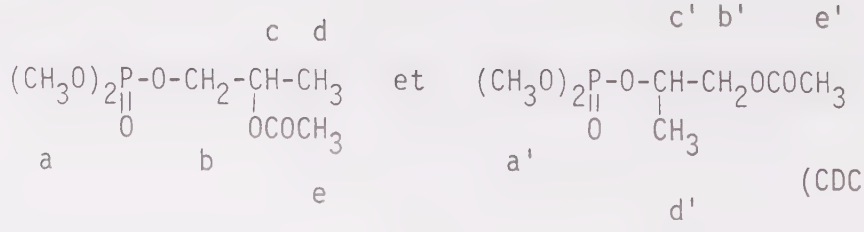
E_b = 108°/0,05 mmHg M = 226g Rdt = 35 %

mais le produit calcine.

Analyse $C_6H_{15}O_6P$							
	Calc. %	C	33,64	H	7,09	P	14,48
	Tr. %		32,97		6,87		14,06

Spectre IR : $\nu P = O$ 1240 cm^{-1} F ; $\nu P - O - C$ 1230 cm^{-1} F ;
$\nu C = O$ 1735 cm^{-1} F ; $\nu C - O - C$ 1275 cm^{-1} F.

Spectre RMN :



$\delta_{Haa'}$ = 3,76 ppm doublet J_{HP} = 10,9 Hz

$\delta_{Hbb'}$ = -

$\delta_{Hcc'}$ = 4,70 ppm multiplet

$\delta_{Hdd'}$ = 1 "faux triplet" centré à 1,42 ppm

$\delta_{Hee'}$ = 2,05 et 2,07 ppm 2 singulets

2) TRIFLUOROACETATES DU PHOSPHATE D'HYDROXY-2 PROPYLE ET DE DIMETHYLE ET DE SON ISOMERE 34 et 35 (172).

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,015 mole (2,57g) d'hydroxyphosphate 25 et 33, et 0,3g de trifluoroacétate de sodium. On y rajoute rapidement 2 ml d'anhydride trifluoroacétique, la réaction démarre tout de suite et l'anhydride en excès reflue. On continue à chauffer ensuite pendant 2 h à reflux de l'anhydride. On évapore ensuite l'anhydride en excès pour étudier par R.M.N. de ^{19}F un échantillon des mélanges obtenus.

Spectre RMN de ^1H $(CH_3O)_2\overset{a}{\underset{\underset{O}{\|}}{P}}-O\overset{b}{CH_2}-\overset{c}{CH}(OCOCF_3)-\overset{d}{CH_3}$ et $(CH_3O)_2\overset{a'}{\underset{\underset{O}{\|}}{P}}-O\overset{b'}{CH}(\overset{c'}{CH_3})-OCOCF_3$

($CDCl_3$, 60 MHz)

$\delta_{Ha \text{ et } a'}$ = 3,82 ppm doublet J_{HaP} = 11,2 Hz

$\delta_{Hb,b'}$ = 4,30 ppm multiplet

$\delta_{Hcc'}$ = 5,30 et 4,75 ppm 2 multiplets

$\delta_{Hdd'}$ = 2 doublets centrés à 1,42 et 1,45 ppm J_{HbHc} = 6,1 Hz ou $_{Hb'Hc'}$

IV. REDUCTION CHIMIQUE DE L'α-ALDOPHOSPHATE 36 par le borohydrure de potassium

Mode opératoire identique au mode général de réduction des α-cétophosphates à partir de 0,055 mole (10g) de phosphate de méthyl-1 oxo-2 éthyle et de diméthyle dans 70 cm^3 de méthanol et de 2,05g de borohydrure de potassium.

Rdt = 86 % n_D^t = $1,4262^{24}$

Les caractéristiques spectrales (IR, RMN) sont identiques à celles du mélange d'hydroxyphosphates 25 et 33.

Deuxième Partie - CHAPITRE II -

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DES β-HYDROXY-PHOSPHATES PAR CORRELATION DE CONFIGURATION.

Bien que nous soyons en présence d'un équilibre, rappelons-le pour mémoire :

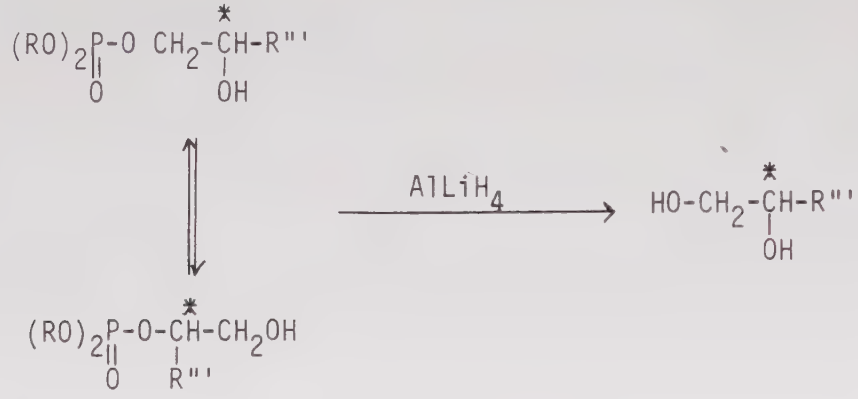
il nous a semblé possible de déterminer la configuration absolue de chacune de ces deux formes, l'équilibre n'engageant pas, on l'a vu dans le chapitre précédent, le carbone chiral.

En effet, la conversion de ces β-hydroxyphosphates en composés optiquement actifs de configuration connue permettrait par corrélation chimique de déterminer la configuration absolue de ces alcools, corrélation impliquant la connaissance des mécanismes de ces réactions de conversion.

De plus, l'analyse des produits actifs obtenus, par exemple la détermination de leur pureté optique, était susceptible de nous donner un ordre de grandeur de la stéréosélectivité de la réduction enzymatique

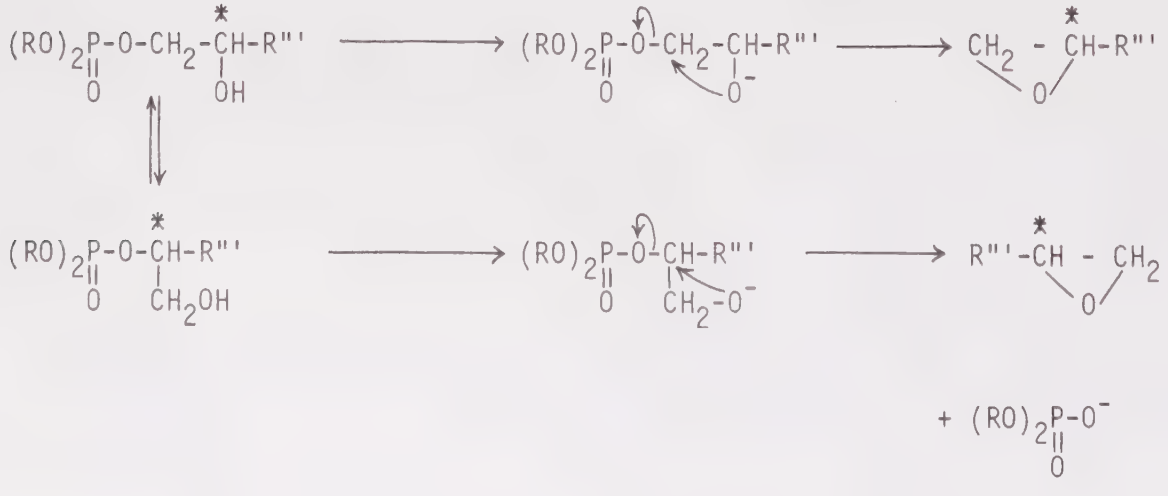
des α-cétophosphates, à condition qu'il n'y ait pas de racémisation partielle lors de la formation des produits de coupure des β-hydroxyphosphates.

On sait que la rupture au niveau de la liaison ester phosphorique P-O des phosphates peut être réalisée par l'alumino hydrure de Lithium avec formation des alcoolates correspondants (186). Nous avions là un moyen d'obtenir les diols-1,2 de configuration absolue connue,



et il apparaissait possible de corréler leur configuration absolue aux deux β-hydroxyphosphates.

Une confirmation de ce résultat pouvait être obtenue en essayant de nous servir du groupement phosphate en tant que "groupe partant". La formation de l'alcoolate peut entraîner une réaction intramoléculaire, avec attaque de l'oxyanion sur le carbone en α et obtention d'époxydes-1,2 optiquement actifs :



Une difficulté majeure apparaissait pourtant ici, difficulté sur laquelle nous reviendrons dans l'exposé des résultats et due à l'équilibre lui-même.

Nous nous sommes donc proposés d'étudierles modes de passage aux diols-1,2 et aux oxirannes optiquement actifs.

I Obtention de diols optiquement actifs à partir des β-hydroxyphosphates

1) Généralités

Les diols optiquement actifs présentent un certain intérêt pour la synthèse de composés plus élaborés. Par exemple, on sait que les produits de réaction d'un dérivé organométallique et d'un diol-1,2 optiquement actif constituent de bons amorceurs pour la polymérisation stéréosélective du sulfure de propylène (187). En outre, ces glycols sont les matières premières des oxirannes et thiirannes correspondants (187,188).

La méthode générale de préparation de diols-1,2 optiquement actifs se trouve être la réduction enzymatique d'hydroxy cétones par la levure de boulanger (154). Cette réaction semble applicable à un grand nombre de ces composés et la pureté optique des α-glycols obtenus atteint dans la majorité des cas 100 %. Signalons que les α-cétols de départ s'obtiennent par action du formiate de potassium sur les cétones bromées :

$$R\text{-}COCH_3 \xrightarrow[MeOH]{Br_2} RCOCH_2Br \xrightarrow{HCO_2K} RCOCH_2OH \xrightarrow{\text{levure}} R\text{-}\underset{\underset{OH}{|}}{CH}\text{-}CH_2OH$$

Cet enchaînement réactionnel est quelquefois délicat notamment au niveau de la bromation dès que R présente un groupement aliphatique.

L'accessibilité de certains phosphates autrement que par les cétones bromées pouvaient, semble-t-il, apporter des éléments intéressants.

Pour l'obtention de diols-1,2 à partir des β-hydroxyphosphates, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux alcools obtenus avec de bons rendements par réduction enzymatique. Il s'agit donc des composés, 25 et son isomère 33, 26 et 29.

Dans un premier temps, nous considèrerons les glycols correspondants à ces trois β-hydroxyphosphates et nous déterminerons leur configuration absolue ainsi que la valeur maximale de leur pouvoir rotatoire.

Auparavant, nous allons donner, sous forme de tableaux, les différents résultats relevés dans la littérature concernant la préparation du propanediol-1,2, phényl-2 éthanediol-1,2 et butanediol-1,2, afin de faciliter la comparaison avec ces mêmes glycols obtenus à partir des β-hydroxyphosphates.

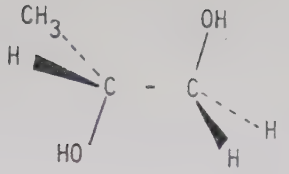
Malheureusement, on ne connait pas la courbe de variation de l'activité optique en fonction de la concentration lorsque la mesure est effectuée dans un solvant et on constate aussi que la concentration elle-même n'est pas indiquée dans certains cas.

propanediol-1,2 (voir tableau XX)

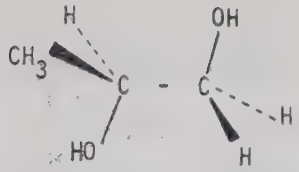
Signalons ici que la réduction enzymatique de l'acétol conduit au glycol de configuration R alors que cette même réaction appliquée au benzoate d'acétol (190) conduit au diol de configuration opposée. Nous reviendrons sur ce résultat important lors de la détermination de la configuration absolue des β-hydroxyphosphates.

Quant à la valeur maximale du pouvoir rotatoire de ce diol, elle a été déterminée par une méthode différente de celles décrites dans ce tableau. Par des études RMN de ^{1}H et ^{19}F de poly(oxyde de propylène) (192), il est possible d'obtenir des informations sur la pureté optique de l'oxyde de propylène optiquement actif utilisé comme monomère et de là, d'en déduire celle du glycol correspondant et la valeur maximale de pouvoir rotatoire de l'énantiomère pur :

$$\alpha_{max} = + 17°.\text{liq.} \quad (192)$$



R(-) (189)

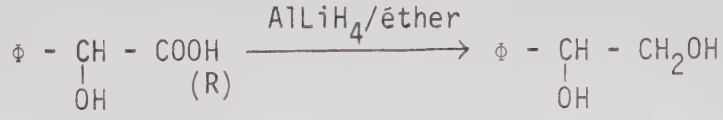


S(+)

configurations absolues	Mode d'obtention des diols-1,2	Pouvoirs Rotatoires des diols-1,2	Ref.
R(-)	Réduction enzymatique de l'acétol $CH_3COCH_2OH \longrightarrow CH_3CH(OH)-CH_2OH$	α_D = - 15,0° pur	189 et 147c
		$\{\alpha\}_D^{20}$ = -9,8° {solution à 10 % dans H_2O}	
		α_D = -15,5° liq.	154
		α_D^{24} = -14,57° liq.	146
		$\{\alpha\}_D^{24}$ = - 28,6° {c? ; $CHCl_3$}	190
		α_D^{24} = - 14,9° pur	
S(+)	Réduction du lactate d'éthyle par $AlLiH_4$ $CH_3CH(OH)-CO_2C_2H_5 \longrightarrow CH_3CH(OH)-CH_2OH$ S(-)	α_D = + 15,50 liq.	187
	Réduction de l'acide lactique par $AlLiH_4$/THF $CH_3-CH(OH)-COOH \longrightarrow CH_3-CH(OH)-CH_2OH$	α_D = + 15,5 liq.	191
	Réduction enzymatique du benzoate d'acétol : $\Phi COOCH_2COCH_3 \longrightarrow \Phi COOCH_2CH(OH)CH_3$ KOH à 50 % $CH_2(OH)-CH(OH)-CH_3$	$\{\alpha\}_D^{24}$ = + 10,0° {c? ; $CHCl_3$}	190

phényl-2 éthanediol-1,2

Les différents échantillons de ce composé, dont la liste des pouvoirs rotatoires est donnée dans le tableau XXI ont pratiquement tous été obtenus par réduction de l'acide mandélique (+) ou (-) et de ses esters optiquement actifs :



Les diverses valeurs de $\{\alpha\}_D^t$ proviennent plutôt de la différence de pureté optique des produits de départ que de la racèmisation plus ou moins importante lors de la réduction par l' alumino hydrure de Lithium comme le prétendaient J.A. BERSON et M.A. GREENBAUM (197). Le problème de la détermination de $\{\alpha\}$ maximal a été résolu par J.A. DALE et H.S. MOSHER (193). Par des études RMN sur ce glycol avec emploi d'un réactif chiral, ils évaluent la pureté optique de l'échantillon étudié à 98 % $\pm$ 1 % ce qui correspond à une rotation maxima pour ce composé énantiomériquement pur à :

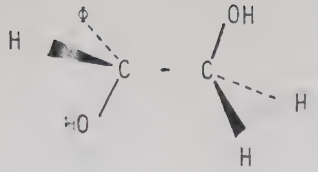
$$\{\alpha\}_D^{25} = -40,4° \quad \{c = 4,33 \ ; \ 95\ \%\ EtOH\}$$

$$= -63,7° \quad \{c = 5,45 \ ; \ CDCl_3\}$$

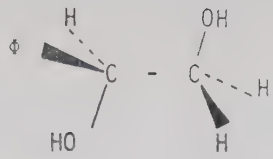
butanediol-1,2

La valeur maximale du pouvoir rotatoire semble être celle obtenue par N. SPASSKY et J. GUETTE (154) par réduction de l'hydroxycétone. Mais il est difficile de comparer ce résultat à celui obtenu de la même manière par P.A. LEVENE (199), les mesures étant différentes du point de vue concentration et solvant. (tableau XXII).

TABLEAU XXI



R(-)

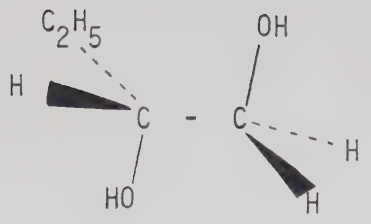


S(+)

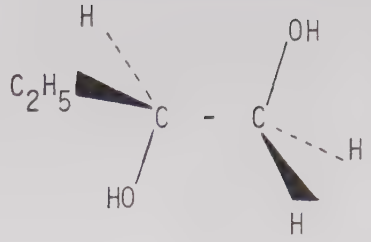
(193)

configurations absolues	Mode d'obtention des diols-1,2	Pouvoirs Rotatoires des diols-1,2	Ref.
R(-)	Réduction de l'acide mandélique (-) par $AlLiH_4$	$\{\alpha\}_D^{25} = -39,7°$ {c = 4,33 ; EtOH 95% } = - 63,7°{c = 5,5 ; $CDCl_3$}	193
	"	$\{\alpha\}_D^{25} = -41,7°$ {c ? ; Et_2O}	194
	"	$\{\alpha\}_D^{24} = -39,9°$ {c = 6,56 ; EtOH}	195
	passage par le mandélate de méthyle et réduction par $AlLiH_4$	$\{\alpha\}_D = -41,3°$ {c = 3,04 ; EtOH}	196
S(+)	Réduction de l'acide mandélique (+) par $AlLiH_4$	$\{\alpha\}_D^{22} = +40,8°$ {c = 4, EtOH}	154
	Réduction du mandélate de méthyle (+) par $AlLiH_4$	$\{\alpha\}_D = +26,5°$ {c = 2,95 ; EtOH}	196
	"	$\{\alpha\}_D^{30} = +13,7°$ {c = 3,91 ; EtOH 95 %} l = 2 dm	197
	Réduction par $AlLiH_4$ de ϕ-CO-COOR* R* = phényl dihydrothebaïnyl	$\{\alpha\}_D^{30} = +5,8°$ {c = 2,55 ; EtOH 95 %} l = 2 dm	197
	" R* = bornéol, menthol et α-amyrin		198

TABLEAU XXII



R(-)



S(+)

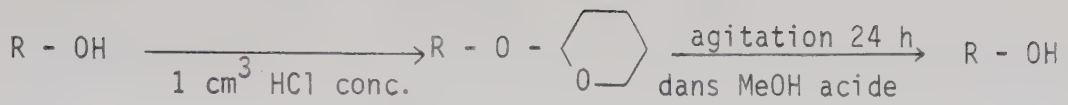
(199)

configurations absolues	Modes d'obtentions des diols-1,2	Pouvoirs Rotatoires des diols-1,2	Ref.
R (-)	Réduction enzymatique de l'hydroxy-méthyl éthyl cétone $C_2H_5COCH_2OH \longrightarrow C_2H_5\underset{\underset{OH}{|}}{C}H\text{-}CH_2OH$	$\{\alpha\}_D$=-7,6{c=1,7 ;$CHCl_3$}	154
		$\{\alpha\}_D^{22}$=+12,4°{c=16,1;EtOH}	199
S (+)	Réduction de l'hydroxyacide $C_2H_5\underset{\underset{OH}{|}}{C}H\text{-}COOH \longrightarrow C_2H_5\underset{\underset{OH}{|}}{C}H\text{-}CH_2OH$	$\{\alpha\}_D^{22}$=-7,4°{c=4,25;EtOH} l=2 dm	199

1) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Afin d'éviter les réactions secondaires susceptibles de se produire, nous avons cherché à protéger la fonction alcool pour cette réaction de coupure des β-hydroxyphosphates en diols-1,2. D'ailleurs cette précaution permet par la suite d'éviter une trop grande solubilité dans l'eau des diols formés.

Le blocage de la fonction alcool se réalise par action du dihydropyranne sur l'hydroxyphosphate pur, acidifié par quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. La fonction alcool est ensuite libérée par agitation du composé dans une solution acide méthanolique :



Les essais de coupure des β-hydroxyphosphates racémiques par l'alumino hydrure de Lithium donnant des résultats satisfaisants, nous avons opposé ce réactif aux alcools optiquement actifs (voir tableau XXIII).

Les résultats obtenus avec les alcools 25 et 29 sont pratiquement du même ordre de grandeur du point de vue rendement en diol-1,2 mais du point de vue pureté optique de ces diols, il existe une très nette différence ; nous essaierons de l'expliquer à la fin de ce chapitre.

Nous avons quand même tenté la coupure partielle de ces β-hydroxyphosphates par ce même réactif l' alumino hydrure de Lithium sans bloquer la fonction hydroxyle, en envisageant que ce réactif ne réagirait pas sur cette fonction. (voir tableau XXIV). Le rendement en propanediol-1,2 est très abaissé, fait qui s'explique peut-être par sa solubilité dans l'eau lors de l'hydrolyse.

Par contre, le rendement en phényl-2 éthanediol-1,2 s'accroit considérablement lorsque la fonction hydroxyle reste libre. Malheureusement, on n'observe aucune amélioration de la pureté optique.

Comme au cours de ces travaux, nous avions obtenu le phosphate d'hydroxy-2 butyle et de diméthyle 26 optiquement actif avec un rendement de 86% par réduction enzymatique, nous avons réalisé un essai de coupure de ce composé afin d'obtenir le butanediol-1,2 optiquement actif, à partir de l'alcool libre. Par action de $AlLiH_4$, on isole 56% de ce glycol, dont le pouvoir rotatoire est déterminé en solution dans le chloroforme de façon à pouvoir le comparer à la valeur de $\{\alpha\}$ maximale obtenue dans ce même solvant.

2) DISCUSSION DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

La détermination du signe du pouvoir rotatoire de ces diols nous permettant de connaître leur configuration absolue, il nous a semblé possible de remonter à celles des β-hydroxyphosphates. On sait que la réaction de coupure ne modifie nullement la configuration des atomes de carbone du groupement ester porteur de la fonction hydroxyle.

TABLEAU XXIII

β-hydroxyphosphates composés n°		Conditions opératoires pyrannylation	Action de $AlLiH_4$	libération de la fonction alcool	Résultats composés n°	diols-1,2	Rdt %	Pureté optique
25	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2-CH(OH)-CH_3$ (*) pur à 86 % Pouvoir Rotatoire α_D^{23} = + 8,3° liq.	- dihydropyranne - 0,1 cm³ HCl conc. → $(CH_3O)_2P(O)-O-CH_2-CH(O\text{-}C_5H_9O)-CH_3$ **39** Rdt = 83 %	- phosphate **39** - $AlLiH_4$/éther — agitation 2h — hydrolyse → $CH_2(OH)-CH(O\text{-}C_5H_9O)-CH_3$ **40**	agitation 24 h de **40** dans CH_3OH acide	**41**	$CH_2(OH)-CH(OH)-CH_3$ (*) Pouvoir Rotatoire α_D^{23} = + 12,6° liq. $\alpha_{max.}$ = + 17° (192)	59 % par rapport à **39** 48 % par rapport à **25**	74 %
29	$(CH_3O)_2P(O)-OCH_2-CH(OH)-\Phi$ (*) pur à 93 % Pouvoir Rotatoire α_D^{24} = + 8,5° liq.	- dihydropyranne - 0,1 cm³ HCl conc. → $(CH_3O)_2P(O)-OCH_2-CH(O\text{-}C_5H_9O)-\Phi$ **42** Rdt = 84,5 %	- phosphate **42** - $AlLiH_4$/éther — agitation 2h — hydrolyse → $CH_2(OH)-CH(O\text{-}C_5H_9O)-\Phi$ **43**	agitation 24 h de **43** dans CH_3OH acide	**44**	$CH_2(OH)-CH(OH)-\Phi$ (*) Pouvoir Rotatoire $\{\alpha\}_D^{24}$ = + 2,04° {c = 9 ; EtOH} $\{\alpha\}_{max.}$ = + 39,7° {c = 4,33;EtOH} (193)	66 % par rapport à **42** 55 % par rapport à **29**	4 %

TABLEAU XXIV

composés n°	β-hydroxyphosphates	Conditions opératoires	composés n°	Résultats diols-1,2	Rdt %	Pouvoirs Rotatoires	puretés optiques
25	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|\|}{P}}-OCH_2-\overset{*}{C}H(OH)-CH_3$ Pouvoir Rotatoire α_D^{23} = + 8,87° liq.	$AlLiH_4$/éther agitation hydrolyse	**41**	$CH_2(OH)-\overset{*}{C}H(OH)-CH_3$	37	α_D^{23} de 41 brut = + 8,9° liq. α_{max} = + 17° (192)	52 %
29	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|\|}{P}}-OCH_2-\overset{*}{C}H(OH)-\Phi$ Pouvoir Rotatoire α_D^{23} = + 8,4° liq.	"	**44**	$CH_2(OH)-\overset{*}{C}H(OH)-\Phi$	82	$\{\alpha\}_D^{23}$ = + 0,9° {c = 13,EtOH} $\{\alpha\}_{max}$ = + 39,7° {c=4,33, EtOH à 95 %} (193)	$\simeq$ 0 %
26	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|\|}{P}}-OCH_2-\overset{*}{C}H(OH)-C_2H_5$ Pouvoir Rotatoire α_D^{23} = - 5,2° liq.	"	**45**	$CH_2(OH)-\overset{*}{C}H(OH)-C_2H_5$	55	$\{\alpha\}_D^{23}$ = + 3,89° {c=4,8 ; $CHCl_3$} $\{\alpha\}_{max}$ = 7,6° {c=1,7 ; $CHCl_3$} (154)	17 %

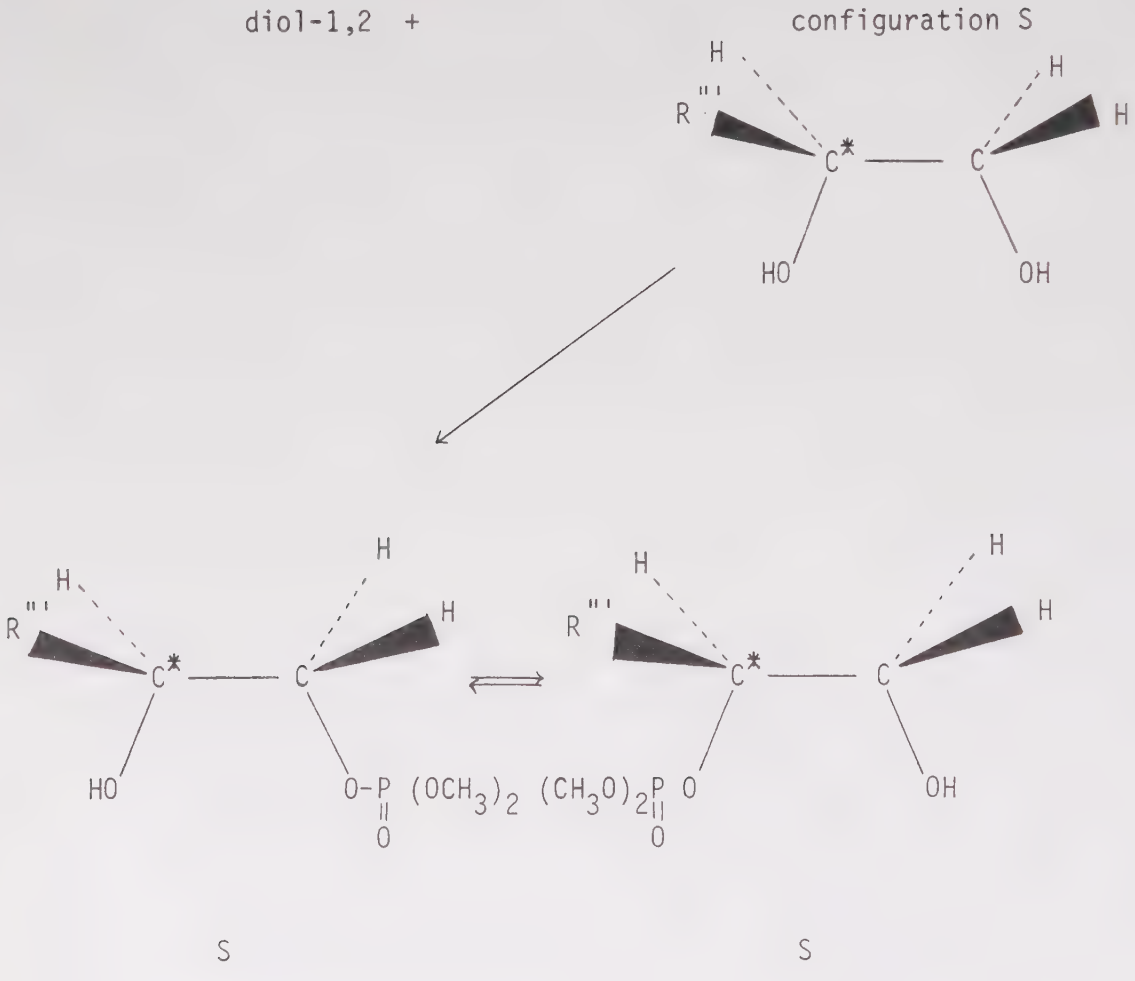
Le schéma suivant explicite la détermination de la configuration absolue du mélange d'hydroxyphosphates:

$$R''' - \underset{\underset{OH}{|}}{CH} - CH_2\,OH$$

$R''' = CH_3$ $\quad \alpha_D = + 12,6^{\circ}$ liq.

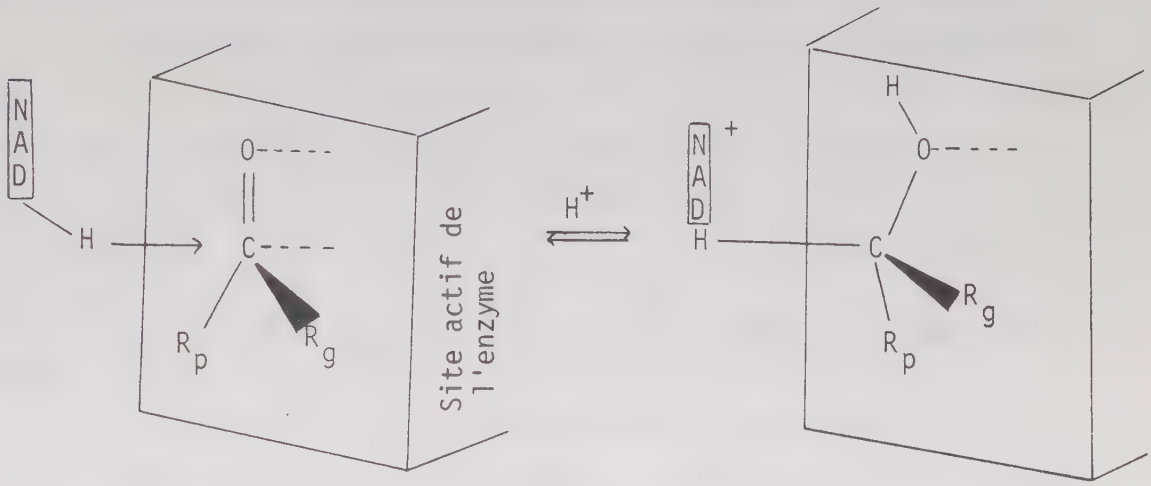
$R''' = C_6H_5$ $\quad \{\alpha\}_D = + 0,9^{\circ}$ {c = 13 ; EtOH}

$R''' = C_2H_5$ $\quad \{\alpha\}_D = + 3,89^{\circ}$ {c = 4,8 ; $CHCl_3$}



Les hydroxyphosphates isolés seraient donc de configuration S, comme la majorité des alcools secondaires optiquement actifs obtenus par réduction enzymatique de cétones (151, 152, 160) et d'aldéhydes deutériés(153).

Le fait que 8 sur 9 des alcools obtenus par réduction par la levure de boulanger fermentante des cétones correspondantes aient la même configuration, S, a amené H. MOSHER et ses coll. (152) à conclure que les facteurs stériques sont déterminants dans la stéréochimie de ces réductions. Ces auteurs représentent par le schéma suivant, la réduction conduisant à l'énantiomorphe S :

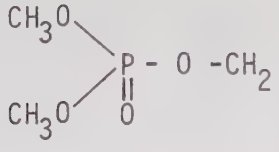


L'hydrogène du système d'enzymes NADH, H^+-NAD^+ contenu dans la levure de boulanger est transféré au carbone du carbonyle du côté dégagé. Le site de liaison maintient le groupement carbonyle polarisé dans une orientation fixe. En contraste l'orientation des substituants sur le groupe carbonyle de la cétone est déterminée par les facteurs stériques et non par les forces de liaison. Pour les cétones, les positions réceptives possèdent assez de liberté moléculaire pour qu'elles puissent s'accommoder soit du plus petit soit du plus gros substituant, alors qu'avec certains substrats naturels, il se produit une sélection absolue lors de l'orientation des substituants. L'importance avec laquelle la réaction va plus vite avec une orientation qu'avec une autre déterminera par la suite la stéréosélectivité de la réaction.

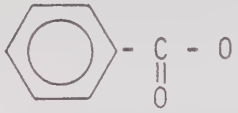
Cette explication peut aussi interpréter la réduction enzymatique des α-cétophosphates que l'on classera dans le groupe des composés à fonction cétone conduisant à l'énantiomorphe prédominant de configuration S et non dans le groupe particulier des hydroxycétones qui, elles, sont réduites par le levure fermentante en glycols, généralement de configuration R .

Nous savons que le facteur important dans la détermination de la configuration de l'état de transition prédominant est la différence entre les exigences stériques des deux groupements attachés à la fonction carbonyle(152). Nos résultats le vérifient.

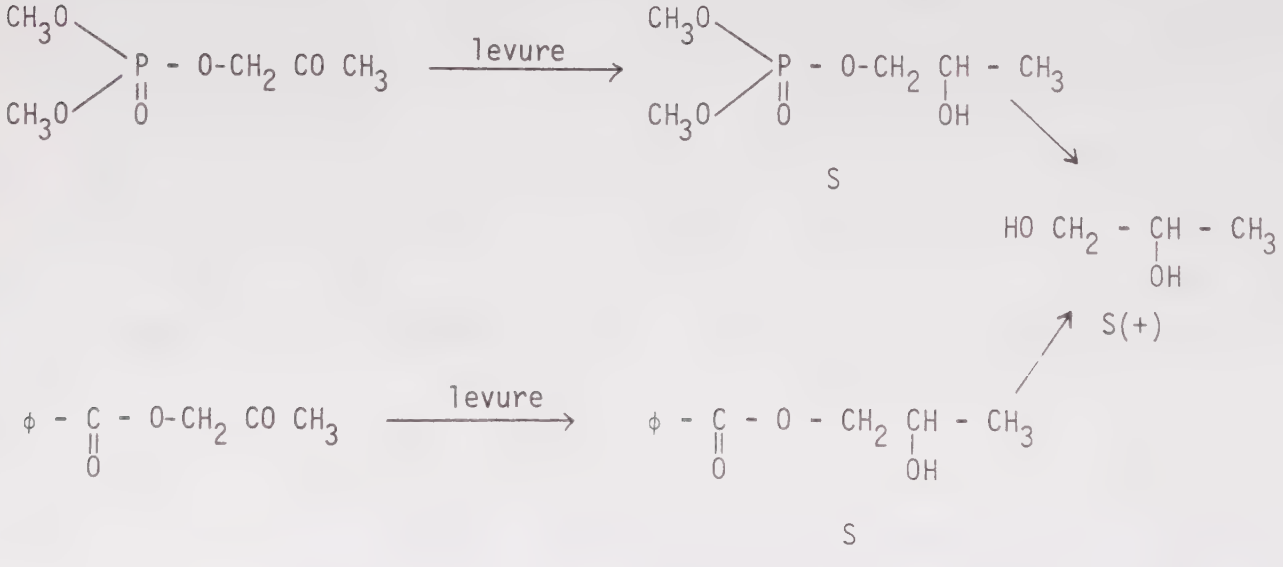
En effet, s'il n'existe aucune analogie ou ressemblance entre un substituant phosphate du type $(RO)_2 \overset{\overset{O}{\|}}{P} - O - CH_2$ et un simple groupement alcoyle comme CH_3, C_2H_5..., Ph, (voir le tableau XVI du chapître I) d'où la difficulté pour comparer les résultats obtenus, il semble correct de rapprocher nos travaux à la réduction du benzoate d'acétol par le levure de boulanger, entreprise par N. SHIEH et C.C. PRICE (190). Les deux groupes



et



peuvent être considérés comme d'un même encombrement et nous constatons d'ailleurs que les réductions du phosphate d'oxo-2 propyle et de diméthyle 4__ et du benzoate d'acétol conduisent toutes les deux à un alcool dont l'énantiomère produit en excès a la configuration S, configuration absolue déterminée dans les deux cas par l'obtention du même propanediol-1,2 :

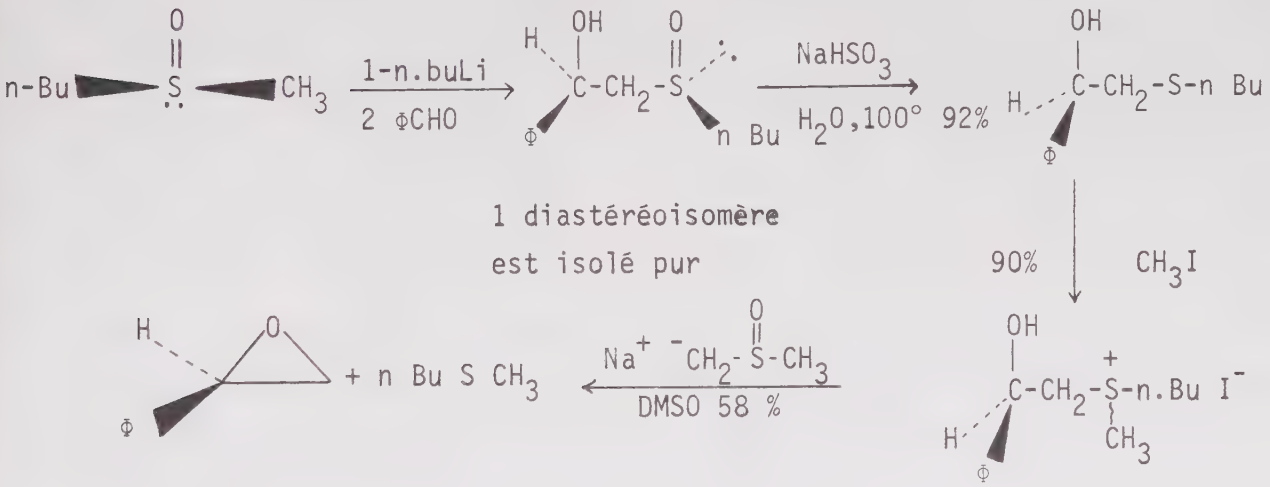


Nous comparerons la stéréosélectivité de ces réactions ultérieurement. Auparavant, nous allons utiliser l'autre possibilité de coupure des β-hydroxyphosphates en époxydes optiquement actifs pour confirmer la configuration absolue déterminée à partir des diols-1,2.

II Obtention d'époxydes optiquement actifs à partir de β-hydroxyphosphates

Les époxydes optiquement actifs sont connus pour être de grande utilité dans la synthèse d'autres composés. On sait que la polymérisation de certains monomères chiraux conduit à des polymères optiquement actifs susceptibles de présenter des propriétés particulières (191).

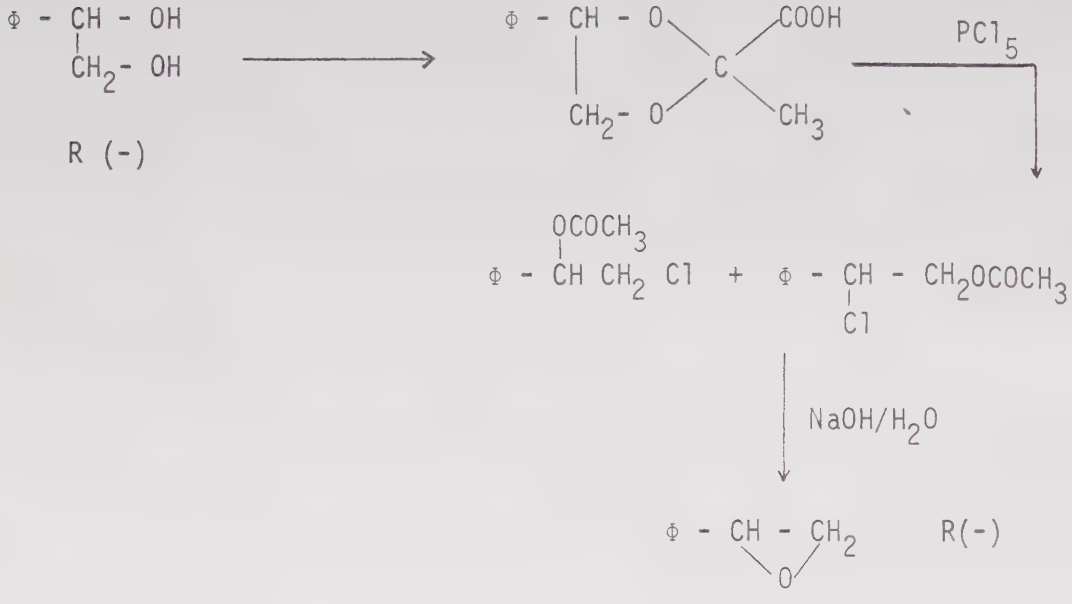
A côté de la méthode générale de préparation d'époxydes optiquement actifs à partir d'halohydrines (200, 201), la littérature rapporte quelques exemples de formation de divers époxydes. Parmi les plus récents citons, l'action des ylides d'oxosulfonium sur les aldéhydes (202), donnant lieu à la synthèse d'oxirannes de haute pureté optique. Un exemple de ces réactions est entièrement résumé dans le schéma suivant ; en partant du (+) (S) n-butyl méthyl sulfoxyde, on obtient 58 % d'oxyde de styrène de 90,3 % de pureté optique



Une autre voie de synthèse d'époxydes optiquement actifs, et qui d'ailleurs, se rapproche de la méthode générale, consiste en l'action d'une base forte, par exemple la potasse, sur des esters d'halohydrines (203) obtenus à partir de la réaction d'acides α-cétals cycliques avec le pentachlorure de phosphore. L'avantage de cette méthode réside dans le fait que même si l'on est en présence d'un mélange d'haloesters, les époxydes obtenus ont même configuration. Décrivons cette réaction plus en détails, car ce

résultat serait susceptible de nous intéresser dans la suite de nos travaux, notamment lors de la formation d'époxydes à partir du mélange de β-hydroxyphosphates, alcools primaire et secondaire .

La conversion du diol optiquement actif en cétal cyclique ne produit aucun changement de configuration des deux atomes de carbone, et comme les deux étapes suivantes, action du pentachlorure de phosphore et de la base, provoquent deux inversions au même atome de carbone, l'époxyde résultant a la même configuration que le diol de départ :



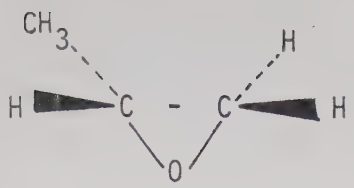
Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux différents modes de synthèse d'oxydes de propylène et de styrène optiquement actifs car ces composés correspondent aux deux β-hydroxyphosphates optiquement actifs 25 et 29 obtenus avec de bons rendements par réduction enzymatique.

Comme précédemment avec les diols-1,2, nous donnerons les résultats relevés dans la littérature sous forme de tableaux.

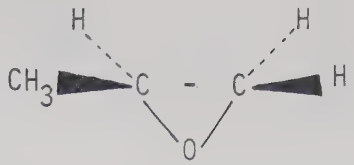
oxyde propylène (tableau XXV)

De nombreux auteurs le préparent par la méthode de P.A. LEVENE et A. WALTI (189) avec quelques variantes, qui s'observent par exemple dans la préparation du propanediol-1,2 produit de départ. Cette méthode générale consiste en l'action de l'acide bromhydrique sur ce diol, réaction conduisant principalement au bromo-1 propanol-2 qui sous l'action d'une solution de potasse donne l'époxyde attendu :

TABLEAU XXV

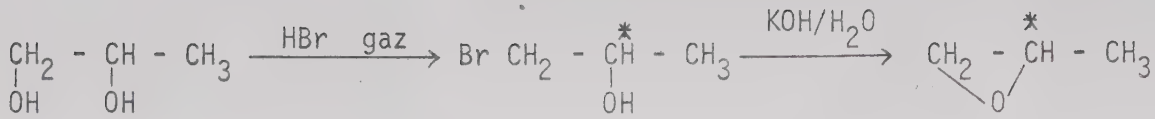


R(+)



S(-)

Configurations absolues	Modes d'obtention d'époxydes	Pouvoirs Rotatoires des époxydes	Ref.
R(+)	R(-) propanediol-1,2 obtenu par réduction enzymatique de l'acétol ↓ 1. HBr ↓ 2. KOH/H_2O oxyde de propylène	α_D^{20} = + 11,57° liq. avec d^{20} = 0,8412	189
	"	$\{\alpha\}_D^{21}$ = + 7,05° {2% ; $CHCl_3$} = + 14,5° {38% ; Et_2O}	190
	"	α_D = + 11,2° (liq) $\{\alpha\}_D$ = + 6,3° {c = 10g/dl ; $CHCl_3$}	191
	"	$\{\alpha\}_D^{21}$ = + 15° {40% ; Et_2O}	206
S(-)	S(+) acide lactique $\xrightarrow{AlLiH_4}$ S(+) propanediol ↓ HBr ↓ HOH/H_2O oxyde de propylène	α_D = - 11,4° liq. $\{\alpha\}_D$ = - 6,8° {c = 10g/dl ; $CHCl_3$}	191
	"	$\{\alpha\}_D^{25}$ = -10,4° {c = 2,35 ; Et_2O}	187



$$\alpha_D = + 11{,}57 \text{ pur}$$

avec $d^{20} = 0{,}84$ 12.

Cette valeur a par la suite été corrigée par B. FRANZUS et J.H. SURRIDGE (204), lors des examens des produits de réaction du (dl)-propanediol avec l'acide bromhydrique : il ne se forme pas exclusivement du bromo-1 propanol-2 mais aussi des quantités substantielles de bromo-2 propanol-1.

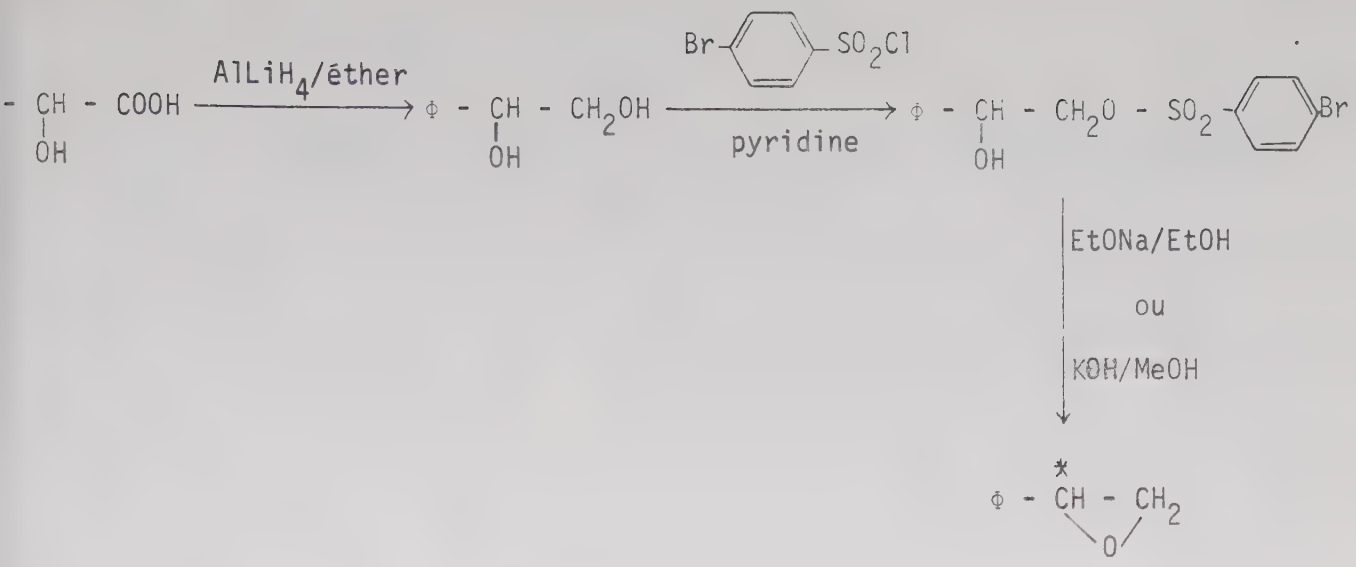
Sur le tableau XXV, nous constatons qu'il est difficile de déterminer la valeur du pouvoir rotatoire maximale de l'oxyde de propylène, car les mesures sont effectuées dans différents solvants et avec des concentrations très variables. Signalons à ce sujet que par étude de la tacticité du poly(oxyde de propylène) par RMN pulsée du ^{13}C (205), on obtient des informations concernant la pureté optique de l'oxyde de propylène monomère utilisé. La valeur du pouvoir rotatoire de l'énantiomère pur, ainsi calculée correspondrait à

$$\alpha_D^{20}{}_{\text{maximal}} = 11{,}9 \pm 0{,}6 \text{ (liq, dm)}$$

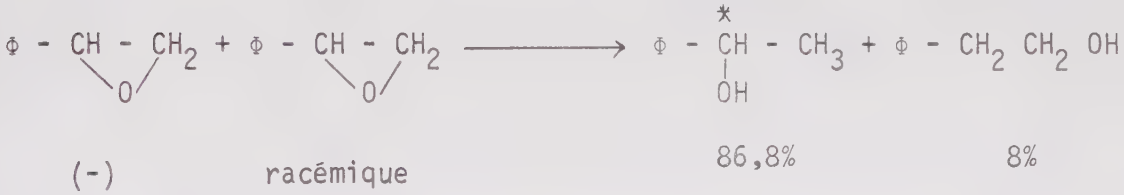
$$\{\alpha\}_D^{20} \text{ " } = 14{,}4 \pm 0{,}7 \text{ (liq) avec } d^{20} = 0{,}83$$

<u>oxyde de styrène (tableau XXVI)</u>

La méthode de préparation généralement utilisée est celle décrite par E.L. ELIEL et D. DELMONTE (194) : par action de l'hydrure double de lithium et d'aluminium, l'acide mandélique optiquement actif est réduit en phényl-2 éthane diol-1,2, puis par tosylation (194) ou brosylation (196, 207) de ce dernier composé suivie de l'action d'une base. On isole l'époxyde optiquement actif :



Divers échantillons d'oxyde de styrène avec différentes puretés optiques, ont été ainsi préparés. La plus grande valeur de pureté optique correspondant au pouvoir rotatoire maximum a été déterminée par D.J. PASTO et coll. (207) en utilisant la réaction suivante :



(-) racémique 86,8% 8%

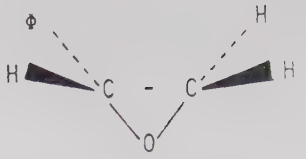
$$\alpha_D^{25} = +4,08 \text{ pur}$$

Sachant que la rotation maximale du d-phényl-1 éthanol est de $\{\alpha\}_D^{16} = +43,7°$, ces auteurs calculent à partir de cette donnée, et d'autres encore que

$$\alpha_{max}^{25} \text{ du L(-) oxyde de styrène} = -34,2° \text{ pur.}$$

TABLEAU XXVI

S(-)



R(+)

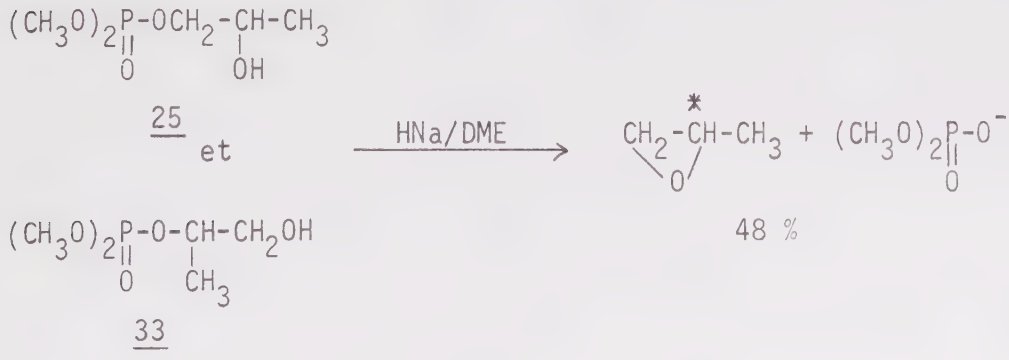
configurations absolues	Mode d'obtention des époxydes	Pouvoirs Rotatoires des époxydes	Ref.
R(+)	R(-) acide mandélique $\Phi - CH(OH) - COOH$ $\downarrow AlLiH_4$ R(-) $\Phi - CH(OH) - CH_2OH$ $\downarrow$ 1. tosylation 2. KOH/H_2O $\Phi - CH(O) - CH_2$	$\alpha_D^{25} = +16,5°$ liq.	194
	"	$\alpha_D^{21} = +21,1°$ liq.	196
	R(-) $\Phi - CH(OH) - CH_2OH$ $\downarrow$ 1. α-céto acide 2. PCl_5 3. KOH/H_2O R(+) $\Phi - CH(O) - CH_2$	$\alpha_D^{25} = +34,1°$ liq. $\{\alpha\}_D^{25} = -22,5°$ {c = 2,39; $CHCl_3$}	203
S(-)	Mode d'obtention identique à (194) à partir du S(+) acide mandélique	$\alpha_D^{21} = -15,53°$ liq.	196
	"	$\alpha_D^{25} = -19,6°$ liq.	207
	voir dans le texte	$\{\alpha\}_D^{25} = -1,46°$ {4,7 ; acétone}	202

1) RESULTATS EXPERIMENTAUX

Dans un premier temps, nous avons cherché quel était le réactif favorisant la formation d'époxydes. Ce travail a été réalisé sur les β-hydroxyphosphates racémiques obtenus rapidement par réduction des α-céto-phosphates par le borohydrure de potassium, et principalement sur l'alcool 29, l'oxyde de styrène étant plus facile à isoler que l'oxyde de propylène.

Nous constatons sur le tableau XXVII que,quel que soit le réactif utilisé, le pourcentage en époxyde se situe généralement aux environs de 30%. Seul l'hydrure de sodium en milieu diméthoxy-1,2 éthane (DME) permet d'augmenter ce rendement jusqu'à 50-55 %. D'autre part, l'emploi de ce réactif ne nécessite pas obligatoirement l'hydrolyse du milieu réactionnel, ce qui ainsi évite le passage possible de l'oxyde de styrène formé en phényl-2 éthanediol-1,2.

Le réactif hydrure de sodium/DME conduisant à un résultat satisfaisant, nous l'avons aussi opposé au phosphate d'hydroxy-2 propyle 25 et son isomère 33, pensant obtenir un pourcentage d'oxyde de propylène similaire à celui obtenu avec l'hydroxyphosphate 29. On pouvait l'envisager à la suite des travaux de D.M. BROWN et D.A. USHER (129a), portant sur l'hydrolyse d'une variété de phosphates d'hydroxy-2 alcoyle, qui démontrent que les substituants sur la chaîne carbonée portant le groupement hydroxyle influencent l'orientation de la réaction d'hydrolyse, mais cette influence est certainement moins remarquable que celle entraînée par la modification des deux autres groupements esters. Ce fut d'ailleurs vérifié car l'action de l'hydrure de sodium sur le mélange d'hydroxyphosphates 25 et 33 donne 48 % d'oxyde de propylène par chauffage 4 heures à reflux de DME.



racémiques

hydroxyphosphate	essais	réactifs	conditions opératoires	Résultats Rdt en $CH_2 - CH - \Phi$ (O)	Rdt en $CH_2(OH) - CH(OH) - \Phi$
$(CH_3O)_2P(=O) - OCH_2 CH(OH) - \Phi$ racémique	a	KOH/H_2O	Chauffage à 80° 2 h	17 %	10 %
	b	KOH/CH_3OH	Reflux méthanol 3 h	21 %	15 %
	c	$C_2H_5O^-Na^+/C_2H_5OH$	Reflux éthanol 1/2 h	24 %	
	d	BuLi/THF	Reflux THF 1 h	30 %	18 %
	e	Na/C_6H_6	Reflux benzène 2 h	28 %	
	f	HNa/DME	Reflux DME 1 h	33 %	
			Autoclave 2 h à 100°C	18 %	
			Reflux DME 15 h	52 %	

Le rendement en oxyde de propylène, après 4 heures de reflux de DME, paraît acceptable. Nous n'avons donc pas essayé de l'améliorer en chauffant 15 heures à reflux, car ce produit est très volatil et le chauffage prolongé du milieu réactionnel risquait, au contraire, de diminuer cette valeur.

Les conditions optima d'obtention d'oxirannes étant mises au point, nous avons alors procédé à la coupure de β-hydroxyphosphates optiquement actifs. Les meilleurs résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XXVIII.

L'emploi du DME comme solvant de cette réaction de coupure des β-hydroxyphosphates en époxydes présente un certain inconvénient ; son point d'ébullition est quelquefois assez voisin de celui des oxirannes isolés, ce qui rend leur séparation délicate.

C'est d'ailleurs pour cette raison que nous n'avons pas essayé d'obtenir l'oxyde de butylène, quoique l'hydroxyphosphate 26 optiquement actif soit obtenu avec un bon rendement par réduction enzymatique. En effet, cet époxyde et le DME sont absolument inséparables par distillation.

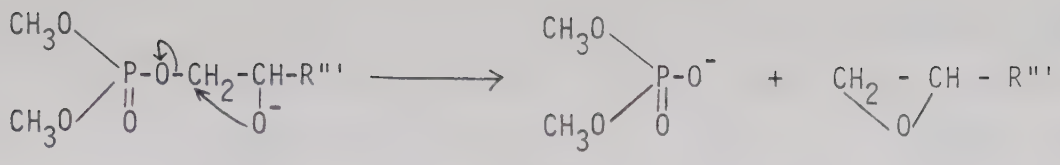
2) DISCUSSION DES RESULTATS ET DETERMINATION DE LA CONFIGURATION ABSOLUE DES β-HYDROXYPHOSPHATES

La corrélation chimique de la configuration absolue des β-hydroxyphosphates à celles des époxydes-1,2 pose un problème, inexistant dans la détermination précédente à partir des diols-1,2.

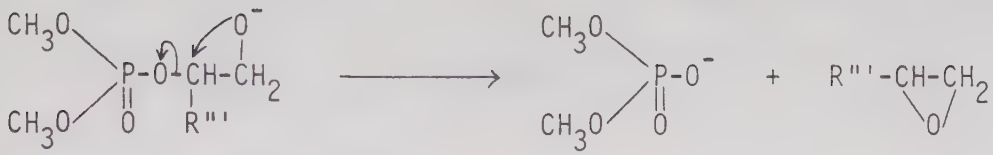
En effet, si la coupure des β-hydroxyphosphates en glycols, n'entraîne aucune modification de la configuration du carbone asymétrique des deux alcools en équilibre, il n'en est pas ainsi dans la réaction de formation d'oxirannes. Nous savons que le mécanisme de cette réaction est analogue à celui de l'obtention d'époxydes à partir d'halohydrines (201) : après formation de l'alcoolate, l'atome d'oxygène chargé négativement attaque l'atome de carbone adjacent sur la face opposée à celle du groupement phosphate conduisant à une inversion de Walden du type échange bimoléculaire usuel à l'exception que dans ce cas la réaction est intramoléculaire :

TABLEAU XXVIII

composés n°	β-hydroxyphosphates	Réactif et conditions opératoires	composés n°	Résultats époxydes	Rdt	Pureté optique
25	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|\|}{P}}-OCH_2\ \overset{*}{CH}(OH)-CH_3$ pur à 88 % Pouvoir rotatoire $\alpha_D^{23} = + 7,5°$ liq.	HNa/DME Reflux DME 4 h	**46**	époxypropane* Pouvoir rotatoire $\alpha_D^{23} = - 7,7°$ $\alpha_{max}^{20} = - 11,9°$ (205)	53%	64 %
29	$(CH_3O)_2\overset{O}{\overset{\|\|}{P}}-OCH_2-\overset{*}{CH}(OH)-\Phi$ pur à 93 % Pouvoir rotatoire $\alpha_D^{23} = + 8,55°$ liq.	HNa/DME Reflux DME 15 h	**47**	phényl-2 époxypropane* Pouvoir rotatoire $\alpha_D^{23} = - 7,3°$ $\alpha_{max}^{20} = -34,2°$ (207)	56% 45% en redistillé	21 %



25



33

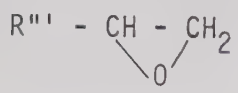
Cette équation montre que l'inversion de configuration impliquée dans la formation d'oxirannes se situe au niveau de l'atome de carbone asymétrique avec l'alcool 33.

De ce fait, si le rapport alcool primaire 33 / alcool secondaire 25 est de l'ordre de 50/50 comme il a été démontré par études RMN de leurs trifluoroacétates, et sachant que l'équilibre entre les deux alcools n'entraîne aucune modification de la configuration du carbone asymétrique, nous devrions obtenir une époxyde racémique.

Comme ce n'est pas le cas, nous sommes tentés d'admettre que les vitesses de réactions de formation d'oxirannes conduisant dans un premier temps à la formation de l'oxanion et dans un deuxième temps à l'élimination par SN_2 du groupe phosphate sont plus grandes avec l'alcool 25 qu'avec l'alcool primaire 33, provoquant ainsi le déplacement de l'équilibre dans ce milieu réactionnel vers l'alcool secondaire. Sinon la perte d'activité optique serait plus importante.

Connaissant la configuration absolue des époxydes de propylène et de styrène et de plus le mécanisme de leur réaction de formation, nous avons entrepris la détermination de la configuration absolue des hydroxyphosphates optiquement actifs :

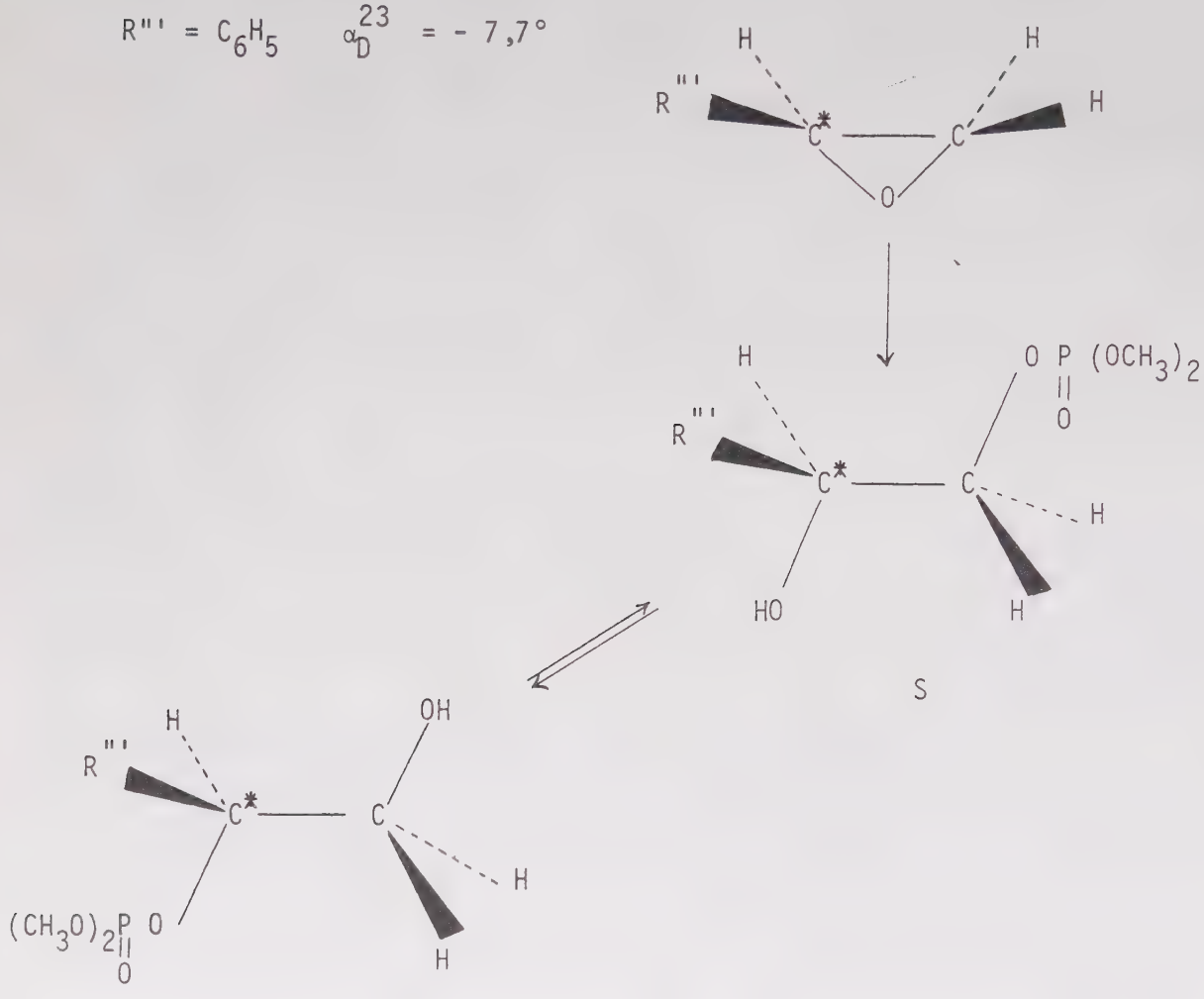
époxyde-1,2 (-)



configuration S

$R''' = CH_3$ $\alpha_D^{23} = -7,3°$

$R''' = C_6H_5$ $\alpha_D^{23} = -7,7°$



Nous retrouvons donc le même résultat de configuration S pour les hydroxyphosphates que lors de la détermination de leur configuration par corrélation avec celles des glycols.

Cette étude sur la coupure des β-hydroxyphosphates en composés optiquement actifs de configuration connue était aussi un moyen de prendre connaissance de la pureté optique de ces alcools et par la suite de déterminer la stéréosélectivité des réductions enzymatiques d'α-cétophosphates.

Quoique différentes méthodes de détermination de pureté optique soient actuellement utilisées (208), nous avons encore ici fait appel à la corrélation chimique pour connaître la pureté optique de nos β-hydroxyphosphates. Malheureusement, pour l'instant, seuls trois de ces alcools sont obtenus avec un taux de réduction satisfaisant à partir des α-cétophosphates.

Pour l'alcool 25 ou son isomère 33, sa pureté optique par référence à celle de l'oxyde de propylène et du propanediol serait de l'ordre de 70 %. Les 10 % de différences de pureté optique entre ces deux composés proviennent,sans nul doute, des échantillons différents de produits de départ. La valeur de la pureté optique du propanediol ainsi obtenue : 74 % est légèrement inférieure à celle du même composé isolé après réduction enzymatique du benzoate d'acétol qui se situe aux environs de 90 % mais ce résultat confirme tout de même l'analogie faite entre les deux encombrements du groupement phosphate et benzoate.

Quant à la pureté optique du phosphate d'hydroxy-2 phényl-2 éthyle et de diméthyle 29, elle est pratiquement nulle si on se réfère à cette même valeur obtenue pour le phényl-2 éthanediol,tandis qu'elle serait de l'ordre de 17 % pour le phosphate 26 en se référant aussi au diol correspondant.

Si la réduction enzymatique d'α-cétophosphates ne conduit pas toujours à des diols de haute pureté optique, elle peut être considérée comme un moyen d'accès commode à ces glycols de configuration S. En général ces composés ne sont pas très faciles à synthétiser et par là même ceci est aussi vrai pour les époxydes correspondants.

Cette réduction enzymatique d'α-cétophosphates pourrait donc convenir comme méthode complémentaire à la réduction enzymatique d'hydroxycétones pour l'obtention d'un certain nombre de glycols optiquement actifs de configurations R et S, d'autant plus que la réduction des composés phosphorés donne des résultats satisfaisants dans certains cas où l'hydroxycétone ne se réduit pas, par exemple les composés 29 et $C_6H_5\,\underset{\underset{O}{\|}}{C}\,-\,CH_2\,OH$.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les indications générales sont données au début des parties expérimentales correspondant aux chapitres I de la première et de la deuxième partie.

Les analyses centésimales des diols-1,2 et des oxirannes obtenus sont conformes aux résultats théoriques à ± 0,3 % au plus.

I. OBTENTIONS DE DIOLS-1,2 OPTIQUEMENT ACTIFS A PARTIR DES β-HYDROXYPHOSPHATES

1) AVEC PROTECTION DE LA FONCTION HYDROXYLE (voir tableau XXIII)

phosphate de pyrannyloxy-2 propyle et de diméthyle 39 et propanediol-1,2 41

à partir de l'hydroxyphosphate 25 optiquement actif.

Pouvoir Rotatoire de l'échantillon

λ_{nm}	589	579	546
$\alpha_{liq.}$	+ 8,3°	+ 9°	+ 9,35°

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, on introduit 0,1 mole (18,4 g) d'hydroxyphosphate 25 optiquement actif acidifié par 1 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte 0,11 mole (9,24 g) de dihydropyranne (17). La réaction est exothermique et le mélange réactionnel est refroidi par un bain d'eau glacée.

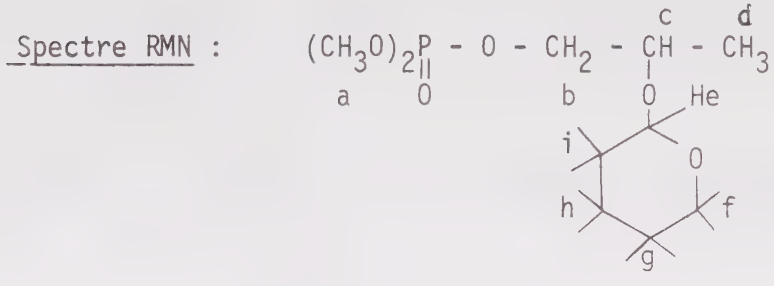
Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation pendant quelques heures. Le mélange est alors neutralisé par environ 40 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. L'éther pyrannylé 39 décante en une phase gommeuse orange à laquelle on joint les extraits chloroformiques de la phase aqueuse.

Après séchage de la phase organique sur sulfate de sodium, et évaporation du chloroforme, on recueille 22,2g du phosphate 39.

$C_{10}H_{21}O_6P$ H = 268 g Rdt = 83 %

Spectre IR : $\nu P = O$ 1275 cm^{-1} F , $\nu P\text{-}O\text{-}C$ 1030 cm^{-1} TF ,
$\nu C\text{-}O\text{-}C$ 1120 cm^{-1} M.

Spectre RMN :



(60 MHz, $CDCl_3$)

δ_{Ha} = 3,78 ppm doublet J_{HaP} = 10,8 Hz

δ_{Hb} = 4 ppm multiplet

$\delta_{Hc \text{ et } He}$ = multiplet de 4,45 à 4,80 ppm

δ_{Hd} = "faux quadruplet" le doublet centré à 1,37 ppm à une plus grande intensité J_{HcHd} = 6,7 Hz

δ_{Hf} = 3,45 ppm multiplet

$\delta_{Hg,h,i}$ = large pic centré à 1,65 ppm

Dans un tricol de 500 cm^3, muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on place 3,8 g (0,1 mole) d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 120 cm^3 d'éther anhydre. Sous agitation on ajoute goutte à goutte 22,2 g (0,083 mole) du phosphate 39 de façon à maintenir le reflux d'éther. Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation pendant deux heures environ.

Ensuite, on hydrolyse le mélange réactionnel par
- 5 cm^3 d'eau
- 5 cm^3 de NaOH à 15 %
- 10 cm^3 d'eau

comme il est indiqué dans (209).

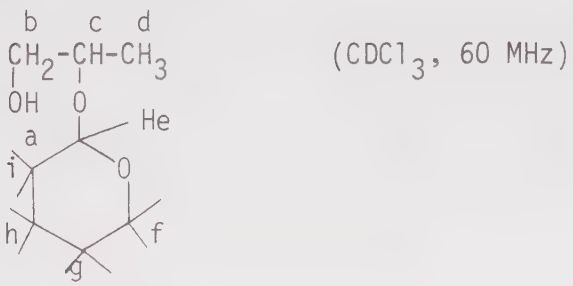
Cette hydrolyse est très exothermique et il y a reflux de l'éther. A la fin de l'hydrolyse, un précipité de lithine et d'alumine se dépose sur les parois du ballon et la phase éthérée se décante facilement.

Après séchage de cette phase éthérée sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on obtient 11,55 g de pyrannyloxy-2 propanol 40.

M = 160 $C_8H_{16}O_3$ Rdt = 87 % par rapport à 39

Spectre IR : νOH large bande à 3420 cm^{-1}

νC-O-C 1120 cm^{-1} M

Spectre RMN : 

(CDCl$_3$, 60 MHz)

δ_{Ha} = 3,30 ppm singulet

$\delta_{Hb,Hc \text{ et } Hf}$ = multiplet de 3,45 à 4 ppm

δ_{Hd} = 1,20 ppm "faux triplet"

δ_{He} = multiplet à 4,55 ppm

$\delta_{Hg,h,i}$ = large pic centré à 1,65 ppm

Les 11,55 g (0,072 mole) de pyrannyloxy-2 propanol 40 sont versés dans un ballon contenant 30 cm^3 de méthanol anhydre acidifié par quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré. On laisse ce mélange sous agitation pendant 24 heures.

Après évaporation du méthanol, on distille une fraction qui correspond au propanediol-1,2

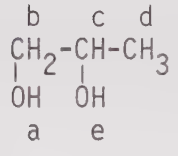
M = 76 pds = 3,65 g Eb = 88°/10 mmHg n_D^{23} = 1,4330

Rdt = 48 % par rapport à 25

= 59 % par rapport à 39

Spectre IR : νOH large bande à 3320 cm^{-1} F

Spectre RMN :



($CDCl_3$, 60 MHz)

$\delta_{Ha,e}$ = 4,58 ppm singulet

δ_{Hb} = 3,51 ppm doublet J_{HbHc} = 2,7 Hz

δ_{Hc} = 3,80 ppm multiplet

δ_{Hd} = 1,17 ppm doublet J_{HdHc} = 6,3 Hz

Mesure du Pouvoir Rotatoire

λ_{nm}	589	579	546
α_{liq}^{23}	+ 12,6°	13,1°	14,5°

phosphate de pyrannyloxy-2 phényl-2 éthyle et de diméthyle 42

et phényl-2 éthanediol-1,2 44

à partir de l'hydroxyphosphate 29 optiquement actif

Pouvoir Rotatoire de l'échantillon utilisé :

λ_{nm}	589	579	546	435	365
α_{liq}^{24}	+ 8,5°	+ 9,5	10,5	17,5	27,0

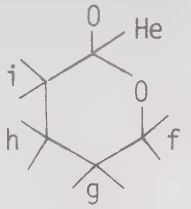
Mode opératoire identique à celui de la préparation de 39 à partir de 12,3 g (0,05 mole) d'hydroxyphosphate 29 et 4,45 g (0,053 mole) de dihydropyranne et 0,05 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. Après traitement, on recueille 13,93 g de phosphate 42 :

$M = C_{15}H_{23}O_6P$ 330 g Rdt = 84,5 % par rapport à 29

Spectre IR : $\nu P = O$ 1275 cm^{-1} F , $\nu P\text{-}O\text{-}C$ 1030 cm^{-1} F ,

$\nu C\text{-}O\text{-}C$ 1120 cm^{-1} M

Spectre RMN : $(CH_3O)_2\overset{a}{P}(=\overset{O}{})\text{-}O\text{-}\overset{b}{CH_2}\text{-}\overset{c}{CH}(\text{-}O\text{-}\overset{e}{H})\text{-}\overset{d}{C_6H_5}$ ($CDCl_3$, 60 MHz)



δ_{Ha} = 3,65 ppm doublet J_{HaP} = 10,8 Hz

δ_{Hb} = 4,15 ppm quadruplet

δ_{Hc} = 4,90 ppm triplet

δ_{Hd} = 7,27 ppm singulet

δ_{He} = 4,50 ppm multiplet

δ_{Hf} = 3,40 ppm multiplet

$\delta_{Hg,h,i}$ = large pic centré à 1,65 ppm

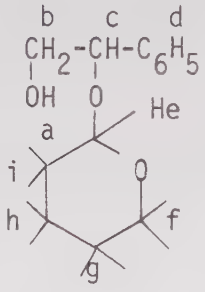
Action de 1,74 g (0,046 mole) d'hydrure double de lithium et d'aluminium en solution dans 80 cm^3 d'éther anhydre sur les 13,9 g (0,042 mole) du phosphate 42

Hydrolyse par : - 2 cm^3 d'eau
- 2 cm^3 de NaOH à 15 %
- 8 cm^3 d'eau

La phase éthérée se décante facilement et après séchage sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on recueille 7,92 g de pyrannyloxy-2 éthyl-2 éthanol 43

M = 222 g $C_{13}H_{18}O_3$ Rdt = 85 %

Spectre IR : νOH large bande à 3380 cm^{-1} F , νC-O-C 1120 cm^{-1} M

Spectre RMN : 

($CDCl_3$, 60 MHz)

δ_{Ha} = 4,9 ppm singulet

$\delta_{Hb,c\ et\ f}$ = multiplet de 3,35 ppm à 3,90 ppm

δ_{Hd} = 7,25 ppm singulet

δ_{He} = 4,5 ppm multiplet

$\delta_{Hg,h,i}$ = large pic centré à 1,62 ppm

Par agitation pendant 24 heures de 7,92 g (0,036 mole) du composé 43 dans 20 cm^3 de méthanol anhydre additionné de quelques gouttes d'acide chlorhydrique concentré, on récupère après évaporation du méthanol, 5,40 g d'un liquide épais que l'on arrive à cristalliser en poudre

Après recristallisation du produit dans le benzène, on obtient 3,82 g d'un produit qui correspond au phényl-2 éthanediol-1,2 44

$C_8H_{10}O_2$ M = 138 g F = 66°

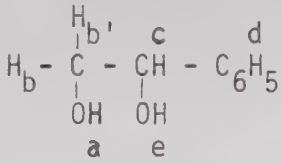
Rdt = 66 % par rapport à 42

55 % par rapport à 29

Spectre IR : νOH large bande à 3360 cm^{-1}

vibrations du noyau benzénique : 3030 , 1590, 755 cm^{-1}

Spectre RMN :



(CDCl$_3$, 60 MHz)

$\delta_{Ha,e}$ = 3,90 ppm singulet 2H

$\delta_{Hbb'}$ = 3,57 ppm 2 doublets

δ_{Hc} = 4,70 ppm quadruplet J_{Hcb} = 4,8 Hz

$H_{Hcb'}$ = 7,2 Hz

δ_{Hd} = 7,25 ppm singulet

Mesure du Pouvoir Rotatoire

- solution de 0,954 g dans 10 ml d'éthanol
- longueur de la cuve 1 dm

λ_{nm}	589	579	546	435	365
α^{23}_{lu}	0,195	0,0203	0,225	0,380	0,620

ce qui correspond à

$$\{\alpha\}^{24}_{D} = + 2,04° \quad \{c = 9; EtOH\}$$

2) AVEC LA FONCTION HYDROXYLE LIBRE (tableau XXIV)

propanediol-1,2 41

à partir de l'hydroxyphosphate 25 optiquement actif

Pouvoir Rotatoire de l'échantillon utilisé

λ_{nm}	589	679	546
α^{23}_{liq}	+ 8,87°	9,32	10,59

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant surmonté d'un bulleur, d'une ampoule isobare, on place 5,32 g (0,14 mole) d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 150 cm^3 d'éther anhydre. Sous agitation, on ajoute goutte à goutte 19,4 g (0,105 mole) d'hydroxyphosphate 25 optiquement actif de façon à maintenir le reflux de l'éther.

Une fois l'addition terminée, on laisse sous agitation toute la nuit. Ensuite, on hydrolyse par
- 5 cm^3 d'eau
- 5 cm^3 de NaOH à 15 %
- 18 cm^3 d'eau

La réaction d'hydrolyse est très vive et dònne lieu à un reflux d'éther. A la fin de cette opération, un précipité pâteux gris se dépose sur les parois du ballon et la phase éthérée se décante aisément.

Cette phase est séchée sur sulfate de sodium et après l'évaporation de l'éther, on recueille 2,9 g d'un produit qui semble correspondre au propanediol-1,2.

La fraction obtenue n'est pas assez importante pour qu'on la purifie par distillation.

Mais ses spectres IR et RMN sont identiques à ceux enregistrés avec le propanediol-1,2 obtenus à partir de l'hydroxyphosphate 25 dont la fonction hydroxyle a été protégée par le dihydropyranne.

Le rendement de la réaction en propanediol-1,2 brut est donc :

$C_3H_8O_2$ M = 76 g Rdt = 37 % n_D^{21} = 1,4345

Mesures du pouvoir rotatoire sur le propanediol brut

λ_{nm}	589	579	546	435
$\alpha^{23}_{liq.}$	+ 8,9°	+9,5°	+ 10,2°	+ 17,4°

phényl-2 éthanediol-1,2 44

à partir de l'hydroxyphosphate 29 optiquement actif

Pouvoir rotatoire de l'échantillon utilisé

λ_{nm}	589	579	546
α^{24}_{liq}	+ 8,4°	8,9°	10,1°

Mode opératoire identique au précédent à partir de 2,66 g (0,07 mole) d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 80 cm^3 d'éther anhydre et de 12,3 g (0,05 mole) d'hydroxyphosphate 29.

Hydrolyse par - 4 cm^3 d'eau
- 4 cm^3 de NaOH à 15 %

et après l'addition de 20 cm^3 d'eau, le précipité ne colle pas aux parois du ballon, il reste en suspension dans le milieu réactionnel, ce qui rend difficile la séparation de la phase éthérée.

Après séchage de cette phase éthérée sur sulfate de sodium, on évapore l'éther et on isole 6,5 g d'un liquide épais que l'on arrive à faire cristalliser en poudre, du phényl-2 éthanediol-1,2 44.

Ce composé est recristallisé dans du benzène et on recueille 5,65 g en 3 jets :

$C_8H_{10}O_2$ M = 138 Rdt = 82 % F = 66°

Les spectres IR et RMN de ce composé sont identiques à ceux enregistrés avec le phényl-2 éthanediol-1,2 obtenu à partir de l'hydroxyphosphate 29 dont la fonction alcool est protégée par le dihydropyranne.

Mesures du Pouvoir Rotatoire :

- solution de 1,36 g dans 10 ml d'éthanol
- longueur de la cuve : 1 dm

$$\alpha^{24}_{lu} = 0,128$$

$$\{\alpha\}^{24}_{D} = \frac{0,128}{1 \times 0,136} = 0,9°$$

La solution est très concentrée et opaque et les mesures à d'autres longueurs d'onde sont difficiles.

butanediol-1,2 45

à partir de l'hydroxyphosphate 26 optiquement actif.

Pouvoir rotatoire de l'échantillon utilisé

λ_{nm}	589	579	546
α^{23}_{liq}	- 5,2°	- 6°	- 7,5°

Mode opératoire identique au mode précédent pour l'obtention du propanediol, mais à partir de 1,52 g (0,04 mole) d'hydrure double de lithium et d'aluminium dans 80 cm^3 d'éther anhydre et de 5,16 g (0,0266 mole) d'hydroxyphosphate 26

Hydrolyse par - 2 cm^3 d'eau
- 2 cm^3 de NaOH à 15 %
- 8 cm^3 d'eau

Après traitement habituel, on distille et on recueille une seule fraction qui correspond au butanediol-1,2 45 :

Eb = 100°/16 mmHg n_D^{22} = 1,4386

$C_4H_{10}O_2$ M = 90 g pds = 1,30 g Rdt = 54,4 %

Spectre IR : νOH large bande à 3340 cm^{-1}

Spectre RMN : $\overset{a}{OH}\overset{b}{CH_2}-\overset{f}{OH}\overset{c}{CH}-\overset{d}{CH_2}-\overset{e}{CH_3}$ ($CDCl_3$, 60 MHz)

$\delta_{Ha,f}$ = 4,66 ppm singulet

δ_{Hb} = 3,53 ppm doublet J_{HbHc} = 1,95 Hz

δ_{Hc} = 3,55 ppm multiplet

δ_{Hd} = 1,40 ppm multiplet

δ_{He} = 0,97 ppm triplet J_{HeHd} = 7,8 Hz

Mesures du Pouvoir rotatoire

- solution de 0,480 g dans 10 cm^3 de chloroforme pour analyses
- longueur de la cuve : 1 dm

λ_{nm}	589	579	546	435
α_{lu}^{23}	0,187	0,191	0,223	0,354

ce qui correspond à

$$\{\alpha\}_D^{23} = \frac{0,187}{1 \times 0,048} = + 3,89°$$

II. OBTENTIONS D'EPOXYDES OPTIQUEMENT ACTIFS à partir des β-hydroxyphosphates

1) RECHERCHE DU REACTIF FAVORISANT LA FORMATION D'EPOXYDES

(voir tableau XXVII)

essais sur 0,05 mole (12,3 g) d'hydroxyphosphate 29 racémique

a) action de la potasse en solution aqueuse

Dans un tricol contenant 2,5 g de potasse dissoute dans 20 cm^3 d'eau, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, l'hydroxyphosphate. La réaction est exothermique, la température monte de 20 à 35°C. Une fois l'addition terminée, on chauffe le mélange réactionnel pendant 2 heures à 80°C environ.

Cette phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 40 cm^3 d'éther. Après séchage de la phase éthérée sur sulfate de sodium, et évaporation de l'éther, on distille :

1ère fraction : pds = 1 g Eb = 70 à 80°/0,01 mmHg

qui correspond à 17 % d'oxyde de styrène

2ème fraction : 0,7 g Eb = 120°/0,01 mmHg

le produit cristallise et on l'identifie comme

10 % de phényl-2 éthanediol-1,2

b) action de la potasse en solution méthanolique

Dans un tricol muni d'une agitation magnétique, on place une solution de 3 g (0,053 mole) de potasse dans 25 cm^3 de méthanol anhydre et sous agitation on ajoute goutte à goutte l'hydroxyphosphate. En fin d'addition du composé 29, il se forme un précipité très épais et il faut ajouter 25 cm^3 de méthanol au mélange réactionnel qu'on chauffe pendant 3 heures à reflux de méthanol.

Ensuite le précipité est dissous avec 35 cm^3 d'eau, et la phase eau + méthanol est extraite avec 3 x 50 cm^3 d'éther. Après séchage de la phase éthérée sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on distille.

1ère fraction : pds = 1,27 g Eb = 88°/13 mmHg
qui correspond à 21 % de l'oxyde de styrène

2ème fraction : pds = 1,03 g Eb = 130°/0,05 mmHg
qui correspond à 15 % de phényl-2 éthanediol-1,2

c) action de l'éthylate de sodium en solution dans l'éthanol

Dans un tricol contenant 30 cm^3 d'éthanol anhydre, on ajoute 1,2 g de sodium (0,052 atome-gramme). Une fois que tout le sodium a réagi pour former l'éthylate, on ajoute goutte à goutte sous agitation, l'hydroxyphosphate 29, la solution devient rouge brun. Une fois l'addition terminée, on chauffe à reflux d'éthanol pendant 1/2 h, il se forme alors un précipité.

On évapore l'éthanol et après filtration du précipité, on recueille 9,6 g d'un liquide brun visqueux. On le lave par 10 cm^3 d'eau et cette phase aqueuse est extraite par 3 x 40 cm^3 d'éther.

Après séchage de cette phase éthérée sur sulfate de sodium et évaporation de l'éther, on distille.

une seule fraction pds = 1,44 g Eb = 90°/18 mmHg

qui correspond à 24 % d'oxyde de styrène

d) action du butyllithium en solution dans le tétrahydrofuranne

Dans un tricol muni d'une agitation vigoureuse, d'un thermomètre et d'une ampoule isobare, on introduit l'hydroxyphosphate 29 en solution dans 30 cm^3 de T.H.F. anhydre. Un courant d'azote traverse le tricol. On refroidit cette solution à -40°C et ensuite on ajoute goutte à goutte 29,2 cm^3 d'une solution de Butyllithium dans l'hexane. (Cette solution a été préalablement dosée et contient 0,05 mole de réactif). On maintient cette température pendant toute l'addition, puis on abandonne sous agitation pendant deux heures en laissant le mélange réactionnel revenir lentement à la température ambiante.

On chauffe ce mélange 1 heure à reflux de THF, et ensuite on évapore la majorité des solvants hexane et THF. Le résidu est hydrolysé par 15 cm^3 d'eau et la phase aqueuse est extraite à l'éther 3 x 30 cm^3. Après séchage de la phase éthérée sur sulfate de sodium, et évaporation du solvant, on distille :

1ère fraction pds = 1,74 g Eb = 85-95°/17 mmHg

qui correspond à 30 % d'oxyde de styrène

2ème fraction pds = 1,30 g Eb = 130°.0,05 mmHg

F = 66°

que l'on identifie comme le phényl-2 éthanediol-1,2

Rdt = 18 %

e) action du sodium en solution dans le benzène

Dans un tricol, on introduit 1,25 g (0,055 atome gramme) de sodium coupé en petits morceaux et 30 cm^3 de benzène. Sous agitation, on ajoute alors goutte à goutte l'hydroxyphosphate 29, la réaction est exothermique et la température du milieu réactionnel monte de 20 à 35°C. Une fois l'addition de l'hydroxyphosphate terminée, seulement la moitié du sodium a réagi. On chauffe alors à reflux de benzène pendant 2 heures pour faire réagir le sodium restant.

On lave le milieu réactionnel par 10 cm^3 d'eau et on décante la couche benzénique. La phase aqueuse est extraite avec 2 x 30 cm^3 d'éther que l'on joint à la phase organique. Après séchage de cette phase sur sulfate de sodium et évaporation des solvants on distille :

une seule fraction pds = 1,68 g Eb = 87°/17 mmHg
qui correspond à 28 % d'oxyde de styrène,

puis le produit calcine, il s'agit du produit de départ.

f) action de l'hydrure de sodium dans le diméthoxy éthane

- Dans un tricol contenant 2,4 g d'hydrure de sodium à 50 % en suspension dans l'huile et 30 cm^3 de diméthoxyéthane, distillé sur hydrure de sodium, on ajoute goutte à goutte, sous agitation, l'hydroxyphosphate 29. Dès l'addition, la température du milieu réactionnel s'élève de 22° à 45°C et il y a un important dégagement gazeux d'hydrogène dans le bulleur.

Durant l'addition de l'alcool, il se forme un précipité rouge gommeux. Une fois l'addition terminée, on chauffe à reflux de DME pendant une heure.

On hydrolyse le mélange réactionnel avec 12 cm^3 d'eau et le précipité se dissout. Cette phase aqueuse est extraite avec 3 x 40 cm^3 d'éther. Après séchage de cette phase éthérée sur sulfate de sodium et évaporation des solvants, on distille.

une seule fraction : pds = 2 g Eb = 84°/15 mmHg
qui correspond à 33 % d'oxyde de styrène

puis le produit calcine.

- Mode opératoire identique au précédent à partir de 2,4 g d'hydrure de sodium en suspension à 50 % dans l'huile et 30 cm^3 de diméthoxyéthane.

Une fois l'addition de l'hydroxyphosphate terminée, on place le mélange réactionnel dans un autoclave. Chauffage 2 heures à 100°C.

Après lavage de la solution par 15 cm^3 d'eau et extraction à l'éther, on distille :

une seule fraction pds = 1,1 g Eb = 85°-95°/18 mmHg

qui correspond à 18 % d'oxyde de styrène

puis le produit se décompose.

- L'hydroxyphosphate 29 est versé goutte à goutte sur 2,5 g d'hydrure de sodium en suspension à 50 % dans l'huile, dans 100 cm^3 de diméthoxy éthane à -5°C. Une fois l'addition terminée on chauffe à reflux du solvant pendant 15 heures.

Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 10 cm^3 d'eau et extraction de cette phase aqueuse par 3 x 40 cm^3 d'éther.

Après traitement habituel de la phase éthérée, on distille :

une seule fraction pds = 3,12 g Eb = 94°C/25 mmHg Rdt = 52 %

que l'on identifie comme l'oxyde de styrène.

2) OBTENTION D'EPOXYDES-1,2 OPTIQUEMENT ACTIFS A PARTIR DES β-HYDROXYPHOSPHATES (voir tableau XXVIII)

oxyde de propylène 46

à partir de l'hydroxyphosphate 25 optiquement actif (pur à 88°)

Pouvoir rotatoire de l'échantillon utilisé

λ_{nm}	589	579	546	435
α^{23}_{liq}	+ 7,5°	+ 8,5°	+ 9,6°	+ 10,7°

Dans un tricol de 250 cm^3 muni d'une agitation magnétique, on introduit 2,8 g (0,09 mole) d'hydrure de sodium, en suspension à 55-60 % dans l'huile, et 125 cm^3 de diméthoxy-1,2 éthane anhydre. On additionne alors goutte à goutte, et sous agitation, 13,8 g (0,075 mole) d'hydroxyphosphate 25. La température du milieu réactionnel s'élève et on la maintient à température ambiante pendant la durée de l'addition.

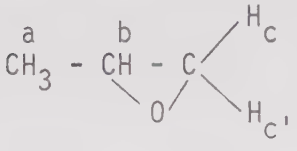
Une fois l'addition terminée, la solution a pris une coloration rouge foncé et il s'est formé un épais précipité, le sel de sodium du phosphate.

Ce mélange est chauffé pendant 4 heures à reflux de DME. Puis on laisse le précipité décanter et la phase surnageante est distillée.

On recueille la fraction passant de 28 à 40°C/760 mmHg et on la purifie par distillation pour obtenir 1,99 g d'oxyde de propylène pur :

C_3H_6O M = 58 g Eb = 35°/760 mmHg Rdt = 53 % en produit redistillé.

Spectre IR νC-O-C 1250 cm^{-1} F

Spectre RMN  (CCl_4 , 60 MHz)

δ_{Ha} = 1,26 ppm doublet J_{HaHb} = 5,25 Hz

δ_{Hb} = 2,78 ppm multiplet

δ_{Hc} = 2,56 ppm quadruplet

$\delta_{Hc'}$ = 2,24 ppm quadruplet

Mesures du pouvoir rotatoire de 46

λ_{nm}	589	579	546
α^{23}_{liq}	- 7,7°	- 10,6	- 12,5°

oxyde de styrène 47

à partir de l'hydroxyphosphate 29 optiquement actif (pur à 93%)

Pouvoir rotatoire de l'échantillon utilisé

λ_{nm}	589	579	546
α^{23}_{liq}	+ 8,5°	+ 9,2°	+ 10,5°

Mode opératoire identique au précédent à partir de 2,3 g d'hydrure de sodium, soit 0,052 mole en suspension à 55-60 % dans l'huile, dans 120 cm^3 de diméthoxy-1,2 éthane et de 11,4 g (0,046 mole) d'hydroxyphosphate 29.

Chauffage à reflux de DME pendant 15 heures. On laisse décanter le précipité et on récupère la phase surnageante.

Le précipité est hydrolysé par 30 cm^3 d'eau et cette phase aqueuse est extraite avec 2 x 10 cm^3 d'éther. On joint cette phase éthérée à la phase DME et après séchage sur sulfate de sodium, on évapore les solvants. Le résidu obtenu est alors distillé :

C_3H_8O M = 120 g pds = 3,10 g Eb = 84°/12 mmHg n_D^{22} = 1 , 5345

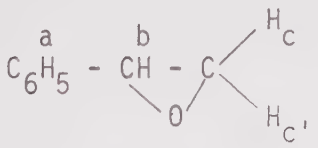
Rdt = 56 %

Le produit est redistillé pour obtenir un oxyde de styrène très pur pour les mesures du pouvoir rotatoire :

Eb = 83°/12 mmHg

Spectre IR νC-O-C = 1250 cm^{-1} F

vibrations du noyau aromatique : 3025 , 1590 , 755 cm^{-1}

Spectre RMN  (CCl_4 , 60 MHz)

δ_{Ha} = 7,1 ppm singulet

δ_{Hb} = 3,58 ppm quadruplet

δ_{Hc} = 2,85 ppm quadruplet

$\delta_{Hc'}$ = 2,51 ppm quadruplet

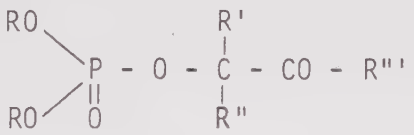
Mesures du pouvoir rotatoire de 47

λ_{nm}	589	579	546
α_{liq}^{23}	- 7,3°	- 8°	- 9,2°

C O N C L U S I O N

Au cours de la première partie de ce travail consacré à l'obtention d'un nombre varié d'α-cétophosphates en vue d'une étude de leur réactivité, nous avons été amenés à définir les propriétés particulières des phosphates de dialcoyle et de tétraméthylammonium vis-à-vis de diverses cétones α-halogénées.

L'utilisation du pouvoir nucléophile de ces sels d'ammonium opposés aux α-halogénométhyl cétones permet, nous l'avons vu dans le premier chapître, l'accès commode aux α-cétophosphates du type :



Par action de ces composés sur les cétones α-halogénées aliphatiques ou cyclaniques dont le carbone porteur de l'halogène est "secondaire ou tertiaire", nous avons démontré, dans le deuxième chapître, leur importance en tant qu'agent d'élimination.

Nous avons aussi procédé à une étude cinétique de l'action du phosphate de diméthyle et de tétraméthylammonium sur la bromo-2 méthyl-2 butanone-3, réaction donnant lieu à la substitution et l'élimination.

Cette étude nous a permis d'une part, de confirmer l'existence d'une interaction acide diméthyl phosphorique formé-anion diméthyl phosphate, d'autre part de proposer un mécanisme pour cette réaction d'élimination se caractérisant par un état de transition dans lequel le réactif

nucléophile peut interagir à la fois au niveau du carbone α et au niveau du proton fixé sur le carbone β.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous décrivons une nouvelle application de la réduction asymétrique par la levure en fermentation, jusqu'à présent jamais signalée dans le domaine des organophosphorés.

Les résultats concernant la réduction enzymatique d'α-cétophosphates en β-hydroxyphosphates optiquement actifs sont rassemblés dans le premier chapître.

L'étude de Résonance Magnétique Nucléaire des β-hydroxyphosphates optiquement actifs ou racémiques obtenus par réduction chimique des α-cétophosphates a permis la mise en évidence d'un équilibre entre deux formes d'alcool, expliqué par la migration du groupement phosphate.

Enfin dans le deuxième chapître, nous avons entrepris de déterminer la configuration absolue des β-hydroxyphosphates par corrélation chimique à celles des diols-1,2 et des oxirannes optiquement actifs. L'obtention de certains composés optiquement actifs pourrait présenter quelqu'intérêt du point de vue synthèse asymétrique.

BIBLIOGRAPHIE

1) a - A.N. PUDOVIK, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R., 1955, 105, 735 ; Chem. Abstr., 1956, 50, 11230 f.

b - A.N. PUDOVIK, Zh. obshch. Khim., 1956, 26, 2238 ; Chem. Abstr., 1957, 51, 1827 g.

c - A.N. PUDOVIK et L.G. BIKTIMIROVA, Zh. obshch. Khim., 1958, 28, 1496 ; Chem. Abstr., 1959, 53, 216 h.

2) N. KREUTZKAMP et H. KAYSER, Ann. Chem., 1957, 609, 39 ; Chem. Abstr., 1958, 52, 7131 h.

3) a - V.A. KUKHTIN, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R., 1958, 121, 466 ; Chem. Abstr., 1959, 53, 1105 a.

b - V.A. KUKHTIN, V.S. ABRAMOV et K.M. OREKHOVA, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R., 1959, 128, 1198 ; Chem. Abstr., 1960, 54, 7536 b.

c - V.A. KUKHTIN et K.M. OREKHOVA, Zh. obshch. Khim., 1960, 30, 1208 ; Chem. Abstr., 1961, 55, 358 h.

d - V.A. KUKHTIN, K.M. KIRILLOVA, R.R. SHADIGULLIN, Y.Y. SAMITOV, N.A. LYAZINA et N.F. RAKOVA, Zh. obshch. Khim., 1962, 32, 2039 ; Chem. Abstr., 1963, 58, 4543 a.

e - V.A. KUKHTIN et K.M. KIRILLOVA, Zh. obshch. Khim., 1962, 32, 2797 ; Chem. Abstr., 1963, 58, 8489 d.

f - V.A. KUKHTIN, T.N. VOSKOBOEVA et K.M. KIRILLOVA, Zh. obshch. Khim., 1962, 32, 2333 ; Chem. Abstr., 1963, 58, 9127 g.

g - V.A. KUKHTIN, K.M. KIRILLOVA et R.R. SHADIGULLIN, Zh. obshch. Khim., 1962, 32, 649 ; Chem. Abstr., 1963, 58, 12404 b.

h - K.M. KIRILLOVA et V.A. KUKHTIN, Zh. obshch. Khim., 1965, 35, 544 ;

4) a - F. RAMIREZ, R.B. MITRA et N.B. DESAI, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2651.
b - F. RAMIREZ et N.B. DESAI, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2652.
c - F. RAMIREZ et N. RAMANATHAN, J. org. Chem., 1961, 26, 3046.
d - F. RAMIREZ et N.B. DESAI, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3252.
e - F. RAMIREZ, S.B. BHATIA, R.B. MITRA, Z. HAMLET et N.B. DESAI, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4394.
f - W.C. HAMILTON, S.J. LAPLACA et F. RAMIREZ, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 127.

5) a - F. RAMIREZ, N.B. DESAI et N. RAMANATHAN, Tetrahedron Letters, 1963, p. 323.
b - F. RAMIREZ, A.V. PATWARDHAN et C.P. SMITH, J. org. Chem., 1965, 30, 2575.
c - F. RAMIREZ, A.V. PATWARDHAN, H.J. KUGLER et C. P. SMITH, Tetrahedron Letters, 1966, p. 3053.

6) F. RAMIREZ, N. RAMANATHAN et N. B. DESAI, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 3465.

7) a - G.H. BIRUM et J.L. DEVER, U.S. 3 014 949 (1961) ; Chem. Abstr., 1962, 56, 10191 a.
b - G.H. BIRUM et J.L. DEVER, U.S. 3 031 489 (1962); Chem. Abstr., 1962, 57, 8618 f.

8) Y. OGATA et M. YAMASHITA, J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 4670.

9) H. POHLEMANN, H. SCHROEDER, H. STUMMEYER et H. ADOLPHI, Ger. 1 047 775 (1959) ; Chem. Abstr., 1961, 55, 3430 g.

10) G.A. ODOEVA, G.L. EPSHTEIN et E.G. SOCHILIN, Zh. obshch. Khim., 1970, 40, 2210 ; J. gen. Chem. (U.S.S.R.), 1970, 40, 2196 ; Chem. Abstr., 1971, 74, 75968 h.

11) N.I. KABACHNIK, P.A. ROSSISKAYA, N.P. SHABANOVA, D.M. PAIKIN, L.F. EFIMOVA et N.M. GAMPER, Zh. obshch. Khim., 1960, 30, 2218 ; Chem. Abstr., 1962, 57, 4531 f.

12) M. NAKAGAWA, G. NAKAMINAMI, F. OGURA et H. ONO, Bull. chem. Soc. Jap., 1962, 35, 1485 ; Chem. Abstr., 1963, 58, 2384 h.

13) V.A. KUKHTIN, V.S. ABRAMOV et K.M. OREKHOVA, Dokl. Akad. Nauk. S.S.S.R., 1959, 128, 1198; Chem. Abstr., 1960, 54, 7536 b.

14) H. WITZEL, A. BOTTA et K. DIMROTH, Chem. Ber., 1965, 98, 1465.

15) A. CARAYON-GENTIL, T. NGUYEN THANH, G. GONZY et P. CHABRIER, Bull. Soc. chim., 1967, p. 1616.

16) B.H. ALEXANDER, S.I. GERTLER, T.A. ODA, R.T. BROWN, R.W. IHNDRIS et M. BEROZA, J. org. Chem., 1960, 25, 626.

17) G. STURTZ, C. CHARRIER et H. NORMANT, Bull. Soc. chim., 1966, p. 1707.

18) T. JACOBS, R. CRAMER et J.E. HANSON, J. amer. chem. Soc., 1942, 64,223.

19) N. THANH THUONG, Bull. Soc. chim., 1971, p. 928.

20) G. STURTZ et M. RIO, C.R. Acad. Sci., PARIS, Ser. C, 1974, 278, 73.

21) B. CORBEL, Thèse de doctorat d'état, BREST, 1974.

22) E. MELENDEZ ANDREU, An. Real. Soc. Espan. Fis. Quim., Ser. B. 63(6), 671, 1967.

23) W.D. KUMLER, J.N. SHOOLERY et F.V. BRUTCHER Jr., J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 2533.

24) R. BORSDORF et M. MUELSTAEDT, Z. Chem., 1965, 5, 25.

25) J.V. BELL, J. HEISLER, H. TANNENBAUM et J. GOLDENSON, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5185.

26) G. MAVEL et G. MARTIN, J. Chim. phys., 1962, 726.
G. MAVEL, "Composés organiques du Phosphore", éditions du C.N.R.S., PARIS, 1966, p. 49.

27) R. WOLF, D. HOUALLA et F. MATHIS, "Composés organiques du Phosphore", éditions du C.N.R.S., PARIS, 1966, p. 83.

28) J.L. KRAUS et G. STURTZ, Bull. Soc. chim., 1971, p. 4006.

29) J.L. KRAUS, Thèse de doctorat d'état, BREST, 1973.

30) W.G. BENTRUDE, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 4026.

31) K. MISLOW et M. RABAN, "Topics in stereochemistry, Interscience, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, vol. 1, p. 1.

32) G.M. STEINBERG, J. org. Chem., 1950, 15, 637 ; A.P. 2 666 778 (1950) ; Chem. Abstr., 1955, 49, 6300 e.

33) P. CHABRIER et M. SELIM, C.R. Acad. Sci., 1957, 244, 2730.

34) A. KLING, C.R. Acad. Sci., Paris, 1905, 140, 313.

35) W. PFLEIDERER et H. ZONDLER, Chem. Ber., 1966, 99, 3008.

36) G. STURTZ, Thèse doctorat d'état, PARIS, 1964.

37) M. GAUDRY et A. MARQUET, Tetrahedron, 1970, 26, 5611.

38) J.M. NORMANT, Thèse doctorat d'état, PARIS, 1962.

39) R.M. COWPER et L.H. DAVIDSON, Org. Syntheses, Coll., Vol. II, 1943, p. 480.

40) M.S. NEWMAN, M.D. FARBMAN et H. HIPSHER, Org. Syntheses, coll. Vol.III, 1943, p. 188.

41) R. BELCHER, W. HOYLE et T.S. WEST, J. chem. Soc., 1958, 2743.
42) D.S. NOYCE et W.L. REED, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5539.
43) A.F. CASY et J.L. MYERS, J. chem. Soc., 1964,4639.
44) G. STURTZ, Bull. Soc. chim., 1967, p. 2477.
45) B. TCHOUBAR, Bull. Soc. chim., 1955, p. 1363.
46) E.A. BRAUDE et E.A. EVANS, J. chem. Soc., 1954, 607.
47) I.N. NAZAROV, L.D. BERGEL'SON, I.V. TORGOV et S.N. ANANCHENKO, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk, 1953; Chem. Abstr., 1955, 49, 1082 i.
48) E.J. COREY et K. OSUGI, Pharm. Bull., 1953, 1, 99.
Chem. Abstr., 1955, 49, 12311 f.
49) R.E. LYLE et A. COVEY, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 4973.
50) M. MOUSSERON, R. JACQUIER et A. FONTAINE, Bull. Soc. chim., 1952, p. 767.
51) W. RINNE, H.R. DEUSTCH, M. BOWMAN et I. JOFFE, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 5759.
52) E.W. WARNHOFF et W. JOHNSON, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 494.
53) A. BURGER et W. BENNET, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 5412.
54) C.C. PRICE et J.M. JUDGE, org. Syntheses, Coll. Vol. 45, 1965, p. 22.
55) P. PLATTNER, H. HEUSSER et S.F. BOYCE, Helv. chim. Acta, 1948, 31, 603.
56) H. HEUSSER, C.R. ENGEL et P.A. PLATTNER, Helv. chim. Acta, 1949, 32, 2475.
57) R.E. MARKER, H.N. CROOKS et R. WAGNER, J. amer. chem. Soc., 1942, 64, 213.
58) E. WARNHOFF, J. org. Chem., 1962, 27, 4587.
59) V.R. MATTOX et E.C. KENDALL, J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 2290.
60) W.F. MAC GUKIN et E.C. KENDALL, J. amer. chem. Soc., 1952, 74, 3951.
61) R. JOLY et G. NOMINE, Bull. Soc. chim., 1956, p. 1381.
62) D.N. KIRK et V. PETROW, J. chem. Soc., 1959, 1691.
63) a - N.H. CROMWELL, R. P. AYER et W. FOSTER, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 130.
b - N.H. CROMWELL et R.P. AYER, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 133.
64) R.M. IACONA, A.T. ROWLAND et H.R. NACE, J. org. Chem., 1964, 29, 3495.
H.R. NACE et R.M. IACONA, J. org. Chem., 1964, 29, 3498.
65) T.R. KASTURY et T. ARUNACHALAM, Canad. J. Chem., 1968, 46, 3625.
66) J.A. ZDERIC, H. CARPIO, A. BOWERS et C. DJERASSI, "Steroids", 1, 233, 1963.

67) E.W. COLLINGTON et G. JONES, Chem. Commun., 1968, 958.
68) D.N. KEVILL, G.A. COPPENS et N.H. CROMWELL, J. org. Chem., 1963, 28, 567.
69) W.S. JOHNSON, J.F.W. KEANA et J.A.MARSHALL,Tetrahedron Letters,1963,p.193.
70) N.H. CROMWELL et P.H. HESS, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 137.
71) B.D. PEARSON, R.P. AYER et N.H. CROMWELL, J. org. Chem., 1962, 27, 3038.
72) N.H. CROMWELL et P.H. HESS, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 1237.
73) D.N. KEVILL et N.H. CROMWELL, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 3812 et 3815.
74) D.N. KEVILL, P.W. FOSTER et N.H. CROMWELL, J. org. Chem., 1963, 28, 1476.
75) G.A. COPPENS, D.N. KEVILL et N.H. CROMWELL, J. org. Chem., 1962, 27, 3299.
76) D.N. KEVILL, P.H. HESS, P.W. FOSTER et N.H. CROMWELL, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 984.
77) D.N. KEVILL, G.A. COPPENS et N.H. CROMWELL, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 1553.
78) D.N. KEVILL, E.D. WEILER et N.H. CROMWELL, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 4489.
79) E.W. GARBISCH, J. org. Chem., 1965, 30, 2109.
80) R. HANNA, Tetrahedron Letters, 1968, p. 2105.
81) V.V. ERSHOV, A.A. VOLOD'KIN et G.N. BOGDANOV, Usp. Khim., 1963, 32, 154 ; Chem. Abstr., 1963, 59, 3800 h.
82) E. HECKER et E. MEYER, Angew. Chem., Internat. Ed., 1964, 3, 229.
83) E. HECKER, Ber., 1964, 97, 1940.
84) H.E. BAUMGARTEN et R.E. ALLEN, J. org. Chem., 1961, 26, 1553.
85) D.B. DENNEY et L.C. SMITH, Chem. and Ind., 1961, 290.
86) D.B. DENNEY, C.J. ROSSI et J.J. VILL, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 3361 ; J. org. Chem., 1964, 29, 1003.
87) N.J. BAILEY, W. MUIR et F. MARKSCHEFFEL, J. org. Chem., 1964, 29, 2816.
88) W.E. HANNEMAN et R.S. PORTER, J. org. Chem., 1964, 29, 2996.
89) V. MARK et J.R. VAN WAZER, J. org. Chem., 1964, 29, 1006.
90) L.A. HALL, C.W. STEPHENS et J.D. DRYSDALE, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1768.
91) Y. OKAMOTO, T. NITTA et H. SAKURAI, Bull. chem. Soc. Jap., 1969, 42, 543.
92) C.H. DEPUY et R.W. KING, Chem. Rev., 1960, 60, 431.

93) K.D. BERLIN et T.H. AUSTIN, J. org. Chem., 1965, 30, 2745.
94) J. TRANCHANT, "Manuel Pratique de Chromatographie en phase gazeuse", Masson et Cie, Paris, 1964.
95) A. RAPHALEN et G. STURTZ, Bull. Soc. chim., 1971, p. 2962.
96) G. PANNETIER et P. SOUCHAY, "Cinétique chimique", Masson et Cie, PARIS, 1964, p. 118.
97) G. STURTZ et M. RIO, Bull. Soc. chim., 1974, p. 2180.
98) W.H. SAUNDERS Jr. et A.F. COCKERILL, "Mechanisms of elimination reactions", Interscience Publication, John Wiley and Sons, New-York, 1973.
99) D.S. BAILEY et W.H. SAUNDERS, Chem. Comm., 1958 (1968).
100) M. PANKOVA, J. ZAVADA et J. SICHER, Chem. Comm. 1142 (1968).
101) J. SICHER, J. ZAVADA et M. PANKOVA, Coll. czech. chem. Comm., 36, 3140 (1971).
102) J.F. BUNNET "olefin - forming Elimination Reactions", Vol. 5, in A.F. SCOTT Ed., "Survey of Progress in Chemistry", Academic Press New-York, 1969, p. 53.
103) J.F. BUNNET, Angew. Chem., Internat. Ed., 1962, 1, 225.
104) J. ZAVADA, J. KRUPICKA et J. SICHER, Coll. czech. chem. Comm. 33, 1393 (1968).
105) S. WINSTEIN, D. DARWISH et N.J. HOLNESS, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2915.
106) A.J. PARKER, M. RUANE, G. BIALE et S. WINSTEIN, Tetrahedron Letters, 1968, p. 2113.
107) D.J. LLOYD et A.J. PARKER, Tetrahedron Lettres, 1968, p. 5183.
108) D. COOK, A.J. PARKER et M. RUANE, Tetrahedron Letters, 1968, p. 5715.
109) R. BRESLOW, "Mécanisme de réactions organiques", Ediscience, PARIS, 1970, p. 50.
110) D. ECK et J.F. BUNNET, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 3099.
111) D.J. MAC LENNAN et R.J. WONG, Tetrahedron Letters, 1970, p. 881.
112) D.J. LLOYD et A.J. PARKER, Tetrahedron Letters, 1970, p. 5029.
113) M. DAKABU et A. MACCOLL, J. chem. Soc., B., 1969, 1248.
114) R.K. SOLLY, D.M. GOLDEN et S.W. BENSON, Intern. J. Chem. Kinetics, 1970, [illegible]. 393.
115) G. BIALE, D. COOK, D.J. LLOYD, A.J. PARKER, I.D.R. STEVENS, J. TAKAHASHI et [illegible] WINSTEIN, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 4735.
116) J.L. KRAUS et G. STURTZ, Bull. Soc. chim., 1971, p. 4012.
117) F. RAMIREZ et R.J. BELLET, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 491.

118) G. CLEASON et A. THALEN, Acta chem. scand., 1963, 17 (4), 1172.

119) M. DANG QUOC QUAN, C.R. Acad. Sci. PARIS, 1968 , 267, 1074.

120) A. PONDAVEN-RAPHALEN et G. STURTZ, résultats inédits

121) a - H.G. KHORANA, "Some recent developments in the chemistry of phosphate esters of biological interest", John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1961.

b - " , p. 44.

122) a - D.M. BROWN et A.R. TODD, "The nucleic Acids" éds. E. CHARGAFF et J.N. DAVIDSON, Academic Press, New-York, 1955, vol. I, p. 409.

b - D.M. BROWN et A.R. TODD, J. chem. Soc., 1952, 52.

c - D.M. BROWN et A.R. TODD, Ann. Rev. Biochem., 1955, 24, 311.

123) D.M. BROWN, D.I. MAGRATH et A.R. TODD, J. chem. Soc., 1955, 4396.

124) D.M. BROWN, D.I. MAGRATH, A.H. NEILSON et A.R. TODD, Nature, 1956, 177, 1124.

125) D.M. BROWN et H.M. HIGSON, J. chem. Soc., 1957, 2034.

126) D.M. BROWN, G.E. HALL et H.M. HIGSON, J. chem. Soc., 1958, 1360.

127) E. BAER et M. KATES, J. biol. Chem., 1948, 175, 79 ;
" " " 1950, 185, 615.

128) "Methoden der organischen Chemie", HOUBEN-WEYL, band XII/2, 2ème édition, G. THIEME VERLAG, STUGGART, 1964.

129) a) D.M. BROWN et D.A. USHER, J. chem. Soc., 1965, 6547.
b) " " " " 6558.

130) T. UKITA, K. NAGASAWA et M. IRIE, Chem. Pharm. Bull., Japan, 1957, 5, 215.

131) a) T. UKITA, K. NAGASAWA et M. IRIE, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 1373.

b) T. UKITA, K. NAGASAWA et M. IRIE, Chem. Pharm. Bull., Japan, 1957, 5, 208.

132) K. NAGASAWA, Chem. Pharm. Bull., Japan, 1959, 7, 397.

133) T. UKITA et K. NAGASAWA, Chem. Pharm. Bull., Japan, 1961, 9, 544.

134) T. UKITA et R. TAKESHITA, Chem. Pharm. Bull., Japan, 1961, 9, 600.

135) J.P. VIVES, A. MUNOZ, J. NAVECH et F. MATHIS, Bull. Soc. chim., 1965, p. 2544.

136) F. RAMIREZ, S.B. BHATIA et P. SMITH, Tetrahedron, 1967, 23, p. 2067.

137) R. FAMIREZ, H.J. KUGLER, A.V. PATWARDHAN et C.P. SMITH, J. org. Chem., 1968, 33, 1185.

138) O.H. WHEELER "The chemistry of the carbonyl group", ed. S. PATAI, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New-York, 1966, chap. 11, p. 507.

139) J.D. MORRISON et H.S. MOSHER, "Asymmetric Reactions" Prentice-Hall, Englewoods Cliffs, New-Jersey, 1971, chap. 5, p. 160 à 208.

140) T.D. INCH, Synthesis, 1970, 9, 466.

141) G. WIEST, J. biol. Chem., 1959, 234, 3115.

142) H.R. LEVY et G. POPJAK, Biochem. J., 1960,75, 417.

143) J.E. BUSCH et S. HUNTER , Biochem. J., 1962, 84, 16.

144) J.P. GREENSTEIN, S.M. BIRNBAUM et L. LEVINTOW, Biochem. Prep.,1953, 84, 3 et références citées.

145) C. NEUBERG et F.F. NORD, Ber., 1919, 52, 2237.

146) E. FARBER, F.F. NORD et C. NEUBERG, Biochem. Z., 1920, 112, 313.

147) a - P.A. LEVENE et M.L. HALLER, J. biol. Chem., 1927, 74, 348.
b - P.A. LEVENE et A. WALTI, J. biol. Chem., 1931, 94, 361 ; 1932, 95, 735.
c - P.A. LEVENE et A. WALTI, Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 1943, p. 545.

148) C. NEUBERG, Advances in Carbohydrate Chem., 1949, 4, 75.

149) F.G. FISCHER, "Neure Methoden der preparation organischen Chemie", S. 155, Verlag Chemie, BERLIN, 1944.

150) O. HANC et E. RIEDLOVA-TUMOVA, Pharmazie, 1954, 9, 877.

151) O. CERVINKA et L. HUB, Coll. czech. chem. Commun., 1966, 31, 2615.

152) R. Mac LEOD, H. PROSSER, L. FIKENTSCHER, L. LANYI et H.S. MOSHER, Biochem. J., 1964, 3, 838.

153) V.E. ALTHOUSE, D.M. FEIGL, W.A. SANDERSON et H.S. MOSHER, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 3595.

154) J.P. GUETTE et N. SPASSKY, Bull. Soc. chim., 1972, p. 4217.

155) B. CAMERINO, G.C. ALBERTI et A. VERCELLONE, Helv. chim. Acta, 1953, 36, 1945.

156) Farmaceutica Italia, Soc. anon., Brit. 765 888, 1957.

157) B. CAMERINO et A. VERCELLONE, U.S. 2 880141, 1959.

158) W.S. JOHNSON, W.A. VREDENBURG et J.E. PIKE, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3409.

159) E. VISCHER et A. WETTSTEIN, Advanc. Enzymol., 1959, 20, 251.

160) W.P. SCHNEIDER et H.C. MURRAY, J. org. Chem., 1973, 38, 397.

161) P. VUILLEFROY DE SILLY, rapport D.E.A., Brest, 1970.

162) A.F. COULSON, J.R. KNOWLES et R.E. OFFORD, Chem. Comm., 1970, 7.

163) G. MAVEL, " Progress in Nuclear Magnétic Resonance Spectroscopy", Pergamon Press, London,1966, Vol. 1.

164) R.M. SILVERSTEIN et G.C. BASSLER, "Identification spectrométrique des composés organiques", Masson et Cie, GAUTHIER-VILARS, PARIS, 1968,p.119.

165) S. SIGGIA, J.G. HANNA et T.R. STENGLE, "The chemistry of the hydroxyl group" ed. S. PATAI, Interscience Publischers, John Wiley and Sons, New Kork, 1971, Vol. I, Chap. 6, p. 295.

166) S. VEIBEL, "The determination of hydroxyl groups", eds. R. BELCHER et D.M. ANDERSON, Academic Press, London, 1972, Chap. 4, p. 25 ; chap. 10, p. 110.

167) A. MATHIAS, Anal. chim. Acta, 1964, 31, 598.

168) L. CHAPMAN et R.W. KING, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 1256.

169) J.G. TRAYNHAM et G.A. KNESEL, J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 4220.

170) S.L. MANATT, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 1323.

171) S.L. MANATT, D.D. LAWSON, J.D. INGHAN et G.D. VICKERS, Anal. Chem., 1968, 40, 610.

172) F.J. LUDWIG Jr., Anal. Chem., 1968, 40, 1621.

173) a - W. VOELTER, G. JUNG et E. BRETMAIER, Chimie Thérapeutique, 1972, 1, 29.

b - G. JUNG, W. VOELTER, E. BRETMAIER et E. BAYER, Tetrahedron Letters, 1969, p. 3785.

174) O. BAILLY et J. GAUME, Bull. Soc. chim., 1935, p. 354.

175) D.M. BROWN, G.E. HALL et R.L. LETTERS, J. chem. Soc., 1957, 3547.

176) D. LIPKIN, P.T. TALBERT et M. COHN, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2871.

177) P. GILLESPIE, F. RAMIREZ, I. UGI et D. MARQUANDING, Angew. Chem., 1973, 2, 91.

178) D. BERNARD, Thèse doctorat d'état, PARIS, 1974, p. 50.

179) W. Mac EVEN, "Topics in Phosphorus chemistry" edited by M. CRAYSON et E.J. GRIFFITH, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New-York, Vol. II, chap. 1, p.1.

180) P.C. HAAKE et F.H. WESTHEIMER, J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 1102.

181) H.G. KHORANA, G.M. TENER, R.S. WRIGHT et J.G. MOFFAT, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 430.

182) B.A. ARBUZOV, V.K. NIKORONOV et Z.G. SHISHOVA, Izvest. Akad. Nauk S.S.S.R. Otdel. Khim. Nauk, 1954, 823 ;
Chem. Abstr. 1955, 49, 13891d.

183) D.Z. DENNEY, G.Y. CHEN et D.B. DENNEY, J. amer. chem. Soc., 1969, 91, 6838.

184) R.H. COX, B.S. CAMPBELL et M.G. NEWTON, J. org. Chem., 1972, 37 1557.

185) M. REVEL et J. NAVECH, C.R. Acad. Sci., PARIS, t. 271, C, 1970,p.650.

186) H. KAMEYANA et C. URAKAMI, Bull. Chem. Soc.Jap., 1965, 38,1081.

187) N. SPASSKY et P. SIGWALT, Tetrahedron Letters, 1968, p. 3541.

188) P. DUMAS, N. SPASSKY et P. SIGWALT, Makromol. Chem., 1972, 156, 55.

189) P.A. LEVENE et A. WALTI, J. biol. Chem., 1926, 68, 415.

190) N. SHIEH et C.C. PRICE, J. org. Chem., 1959, 24, 1169.

191) C.C. PRICE, M. AKKAPEDDI, B.T. DEBONA et B.C. FURIE, J. amer. chem. Soc., 1972, 94, 3964.

192) J.D. INGHAN, D.D. LAWSON, S.L. MANATT, N.S. RAPP et J.P. HARDY, J. Macrom. Sci. Chem., 1966, A 1, 1, 75.

193) J.A. DALE et H.S. MOSHER, J. org. Chem., 1970, 35, 4002.

194) E. ELIEL et D. DELMONTE, J. org. Chem., 1956, 21, 590.

195) S.P. BAKSHI et E.E. TURNER, J. chem. Soc., 1961, 168.

196) I. TOMOSKOZI, Tetrahedron, 1963, 19, 1696.

197) J.A. BERSON et M.A. GREENBAUM, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 6456.

198) V. PRELOG, M. WILHEM et D.B. BRIGHT, Helv. chim. Acta, 1954, 37, 221.

199) P.A. LEVENE et M.L. HALLER, J. biol. Chem., 1927, 74, 343.

200) A.A. FROST et R.G. PEARSON, "kinetics and Mechanisms", John Wiley and Sons, 2nd edition, 1961, p. 291.

201) S. WINSTEIN et H.J. LUCAS, J. amer. chem. Soc., 1939, 61, 1576.

202) C.R. JOHNSON et C.W. SCHROECK, J. amer. chem. Soc., 1971, 93, 5303.

203) N.S. NEWMAN et C.H. CHEN, J. org. Chem., 1973, 38, 1173.

204) N.B. FRANZUS et J.H. SURRIDGE, J. org. Chem., 1966, 31, 4286.

205) W. LAPEYRE, H. CHERADAME, N. SPASSKY et P. SIGWALT, J. Chim. Phys., 1973, 5, 838.

206) C.C. PRICE et M. OSGAN, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4787.

207) D.J. PASTO, C.C. CUMBO et J. FRASER, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 2194.

208) M. RABAN et K. MISLOW, "Topics in stereochemistry", edited by N.L. ALLINGER et E.L. ELIEL, Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New-York, 1967, Vol. 2, p. 199.

209) L. FIESER et M. FIESER, "Reagents for organic synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New-York, 1967, Vol. I, p. 584.

VU

Le Président du Jury

G. STURTZ

VU

Le Directeur de l'U.E.R.

des Sciences de la Matière et de la Mer

J. LE FLOCH

VU et Permis d'imprimer

Brest, le 26 Mai 1975

Le Président de l'Université

de Bretagne Occidentale

J. QUERRE